

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Direktor: (Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer)

Der Einfluß von Perchlorat auf den Jodstoffwechsel der Rattenschilddrüse

Vergleichende quantitative Untersuchungen mit Hilfe der Radiojodtechnik
und der Papierchromatographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Gerd Auer

aus Langensteinbach

1964

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Direktor: (Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer)

Der Einfluß von Perchlorat auf den Jodstoffwechsel der Rattenschilddrüse

Vergleichende quantitative Untersuchungen mit Hilfe der Radiojodtechnik
und der Papierchromatographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Gerd Auer

aus Langensteinbach

1964

Dekan: Professor Dr. H. HOLZER

Referent: Professor Dr. W. KEIDERLING



I n h a l t

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	5
1. Versuchstiere	5
2. Radioaktives Jod	5
3. Perchlorat	6
4. Versuchsanordnung	7
5. Orientierende Versuche	12
III. Ergebnisse	15
1. Intrathyreoidaler Radiojodstoffwechsel unter Normalbedingungen	15
2. Radiojodverteilung im Gesamtorganismus unter Normalbedingungen	18
3. Intrathyreoidaler Radiojodstoffwechsel nach Perchloratvorbehandlung	20
4. Radiojodverteilung im Gesamtorganismus nach Perchloratvorbehandlung	22
IV. Diskussion	25
V. Zusammenfassung	35
VI. Literatur	37
VII. Anhang	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E i n l e i t u n g

Dem Therapeuten stehen heute im wesentlichen drei Möglichkeiten zur Verfügung, die Schilddrüsenüberfunktion wirksam zu beeinflussen:

- a) die subtotale Strumektomie,
- b) die Radiojodbehandlung und
- c) die Anwendung thyreostatisch wirksamer Substanzen.

Sowohl der operative, als auch der radiotherapeutische Effekt beruht auf einer Entfernung eines mehr oder weniger großen Bezirkes von Schilddrüsenparenchym und der daraus resultierenden Funktionsminderung. Thyreostatisch wirksame Substanzen dagegen verändern die Schilddrüse nicht irreversibel. Mit ihnen ist es erstmals möglich, die Hormonsynthese vorübergehend zu blockieren und eine der individuellen Ausprägung des Krankheitsbildes angepaßte, flexible Therapie durchzuführen.

Aus der bis in die Anfangszeit der Schilddrüsenforschung zurückreichenden Geschichte der thyreostatisch wirksamen Stoffe seien hier nur die wichtigsten Daten kurz erwähnt:

- 1928 beobachteten CHESNEY, CLAWSON und WEBSTER die Entstehung ungewöhnlich großer Kröpfe bei einseitig mit Kohl ernährten Kaninchen.
- 1936 gelang BARKER zum erstenmal der Nachweis eines pharmakologischen Effektes auf die Schilddrüsenfunktion durch eine bekannte chemische Verbindung (Thiocyanat bzw. Rhodanid).

- 1943 entdeckten ASTWOOD, SULLIVAN, BISSEL und TYSLOWITZ, sowie MAC KENZIE die thyreostatische Wirkung verschiedener Thioharnstoffderivate und führten diese Verbindungen in die Therapie der Hyperthyreosen ein.
- 1952 / 53 testeten WYNGAARDEN, STANBURY und RAPP Perchlorat, Chlorat, Hypochlorid, Perjodat, Jodat, Nitrat u.a. auf einen antithyreoidalen Effekt und erkannten, daß die Perchloratanionen die hemmende Wirkung von Thiocyanat auf die Jodspeicherung um das 10 fache übertreffen.

In den folgenden Jahren konzentrierte man sich vor allem darauf, den genauen Wirkungsmechanismus der einzelnen, die Schilddrüsenfunktion hemmenden Substanzen aufzudecken, um eine gezielte Beeinflussung des endogenen Jodstoffwechsels zu ermöglichen.

Man kann die therapeutisch verwendeten Thyreostatika heute in zwei Gruppen unterteilen:

- a) die Gruppe der organischen Verbindungen mit den Thiourazil- und Methylmerkaptimidazolderivaten als Hauptvertreter,
- b) die Gruppe der anorganischen Verbindungen, von denen das $KClO_4$ besondere Bedeutung gewonnen hat.

Dabei hat man auf Grund der Arbeiten von FRANKLIN & CHAIKOFF; STANBURY & ASTWOOD; PITT-RIVERS; FRAZER, HANNO & PITNEY; SLINGERLAND, GRAHAM, JOSEPHS, MULREY, TRAKAS & YAMAZAKI die Vorstellung, daß die organischen Substanzen in der Hauptsache als Inhibitoren von strukturgebundenen Jodierungsenzymen fungieren, während die anorganischen Stoffe mehr eine Hemmwirkung auf die Jodkonzen-

trierung entfalten sollen (WYNGAARDEN; HALMI & STUELKE; KRÜSKEMPER; PITT-RIVERS). Eine primäre Beeinflussung der intrathyreoidalen Enzymreaktionen durch anorganische Thyreostatika, z.B. das Perchlorat, gilt als unwahrscheinlich (STANBURY & WYNGAARDEN; MORGANS & TROTTER; FRAZER, HANNO & PITNEY). Dennoch konnte bisher eine mögliche Beeinflussung der an der intrathyreoidalen Hormonbiosynthese beteiligten Enzymreaktionen während Perchloratmedikation nicht sicher ausgeschlossen werden.

Wir sind deshalb mit einer von TAUROG und CHAI-KOFF (1949), GROSS und PITT-RIVERS (1953), BENUA und DOBYNS (1955), ROCHE und Mitarb. (1957), BERAUD (1960), KEIDERLING und EMRICH (1960) entwickelten Methode der vergleichend quantitativen Bestimmung der mit Radiojod markierten Verbindungen in der Schilddrüse folgenden Fragen tierexperimentell nachgegangen:

Beschränkt sich die Perchloratwirkung ausschließlich auf die Jodaufnahme in die Schilddrüse, oder aber greift Perchlorat auch an anderen Stellen hemmend in die Hormonsynthese ein?

Versuchstiere

In den von November 1960 bis April 1961 durchgeführten Versuchen wurden insgesamt 170 weibliche Albino-Inzuchtratten aus dem amerikanischen Wistar-Stamm ¹⁾ verwendet. Da KLIMEK, HRSTKA & BUCKO (1957) auf eine mögliche Störung im Ablauf der Schilddrüsenhormonsynthese durch Diät und Temperatur hingewiesen haben, erhielten die Tiere neben Leitungswasser ad libitum eine Standardkost ²⁾ und wurden sowohl im Tierstall als auch im Laboratorium bei einer konstanten Raumtemperatur von 18° - 20° C gehalten. GRAD & HOFFMANN (1955) sowie WILANSKY, NEWSHAM & HOFFMANN (1960) berichteten in einer Reihe von Untersuchungen über eine vom Alter abhängige Hormonsekretionsrate der Schilddrüse, die nach NADLER (1958) auch durch ein unterschiedliches Körpergewicht bedingt sein kann. Es wurde deshalb darauf geachtet, daß alle Versuchstiere das gleiche Alter von 4 - 5 Monaten hatten bei einem Körpergewicht von 140 - 155 g.

Radioaktives Jod

Als radioaktives Isotop wurde J¹³¹ verwendet. Es entsteht durch Beschuß von Tellur mit Neutronen

1) Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover-Linden

2) Standardkost des Zentralinstituts für Versuchstierzucht, Hannover-Linden

und zerfällt unter Aussendung von β - und γ -Strahlen. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 8,04 Tage.

Das J^{131} wurde als Natriumsalz in Natriumthiosulfatlösung über die Kernreaktor G.m.b.H. Karlsruhe aus Saclay/Frankreich bezogen. Mit Rücksicht auf eine pharmakodynamische Beeinflussung des Jodstoffwechsels kam nur trägerarmes J^{131} zur Verwendung und zwar enthielt $1 \mu C J^{131}$ ($1 \mu C = 3,7 \cdot 10^4$ Zerfallsakte/sec) $8 \cdot 10^{-6} \gamma NaJ^{131}$ und als Träger $1 - 2 \cdot 10^{-4} \gamma$ inaktives NaJ^{127} .

Vor jeder Versuchsreihe stellten wir aus einer Stammlösung höherer Aktivität die Injektionslösung her, die für alle durchgeführten Versuche in 1 ml 0,9%iger NaCl $8 \mu C J^{131}$ enthielt. Von dieser Injektionslösung wurde jedem Tier 0,5 ml = $4 \mu C J^{131}$ intraperitoneal appliziert.

Perchlorat

Für die Vorversuche wurde eine selbstangefertigte 1%ige $KClO_4$ -Lösung verwendet. Als Lösungsmittelflüssigkeit diente aqua dest.

Die Nebenversuche sowie die Hauptversuche wurden mit einer von den Troponwerken ¹⁾ zur Verfügung gestellten, 1%igen $NaClO_4$ -Lösung durchgeführt. Unterschiede im Wirkungsgrad zwischen $KClO_4$ und $NaClO_4$ traten nicht auf.

1) Für die Überlassung des Präparates sei den Troponwerken auch an dieser Stelle herzlich gedankt.

Die Applikation der Perchlorat-Lösung erfolgte ebenso wie die des radioaktiven Jodes intra-peritoneal vermittels einer Tuberkulinspritze.

Vorversuche mit Perchloratdosen zwischen 3×1 mg und 3×20 mg KClO_4 pro Tier, die in 24 stündigem Abstand verabfolgt wurden (12 Std. Speicherswerte bei 3×1 mg = 12 % der applizierten J^{131} -Gesamtdosis, bei 3×20 mg = 0,65 %) ließen eine Perchlorat-Dosis von 3×5 mg pro Tier als optimal erscheinen. Bei dieser Dosis war die Radiojodaufnahme in die Schilddrüse auf $1/9$ - $1/10$ der bei den Kontrolltieren gefundenen Werte gesenkt. Dabei war die in die Thyreoidea aufgenommene J^{131} -Menge gerade noch so groß, daß die J^{131} -markierten Verbindungen der Schilddrüse papierchromatographisch ausreichend erfaßt werden konnten.

Versuchsanordnung

24 Stunden nach der dritten Perchloratapplikation wurden jedem Versuchstier $4 \mu\text{C } \text{J}^{131}$ gelöst in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal verabreicht, während den Kontrolltieren anstelle der 1%igen NaClO_4 -Lösung 3 mal 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert wurden. In Zeitabständen von 1, 4, 12 und 48 Std. nach der Radiojodgabe wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Schilddrüsenlappen freigelegt und in toto von der Trachea abpräpariert. Das frische Schilddrüsen Gewebe der einzelnen Ratten kam zusammen mit 50 mg des Pankreaspräparates "Pankreatin" (Merck) in 5 ml einer aus 4 Teilen destilliertem Wasser und 1 Teil n/10 Natronlauge bestehenden Lösung ($\text{pH } 8-9$) und wurde im Bühler-Homo-

genisator zwei Minuten lang bei 50 000 Upm homogenisiert. Der Nachweis des radioaktiven Jodes in flüssigen Medien erfolgte mit Hilfe eines Szintillationszählgerätes mit Bohrlochkristall (P 20 CW der Fa. Tracerlab, Boston, USA) unter Anschluß eines Meßverstärkers, des sog. "1000-Scalers" der gleichen Firma. Dieses Gerät hat, da die strahlende Probe von der Bohrung des Kristalls fast ganz umgeben wird, den Vorteil, eine genaue Messung der beim Zerfall des J^{131} emittierten γ -Strahlen zu liefern, ohne daß eine Veraschung der Probe oder die Einhaltung einer bestimmten Schichtdicke notwendig ist.

Das Meßvolumen der flüssigen Proben betrug einheitlich 1 ml, die Meßzeit 5 Minuten. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

Durch die Gegenüberstellung der so ermittelten Radioaktivität des Gesamt-Homogenates einer Rattenschilddrüse mit der auf die gleiche Art bestimmten Radioaktivität der applizierten J^{131} -Indikatormenge konnte die thyreoidale Radiojodaufnahme pro Tier errechnet werden.

Die Herauslösung der einzelnen J^{131} -signierten Fraktionen aus der nur noch Zelltrümmer enthaltenden Suspension fand in Anlehnung an das Verfahren von ROCHE, JUSTISZ, LISSITZKY & MICHEL (1951) statt. Danach wird das Homogenat 24 Std. lang bei 37°C bebrütet. Das zugefügte Pankreas-Proteinase-Gemisch "Pankreatin" (Merck) bewirkt durch eine enzymatische Hydrolyse (BRAASCH, FLOCK & ALBERT 1954; KENNEDY 1958) die Auflösung der Schilddrüsenzellen, so daß nach Ausschütteln des 5 ml - Hydrolysates mit einmal der doppelten und zweimal der einfachen Menge n-Butanol (TAUROG & CHAIKOFF 1949) im Durchschnitt 75 - 85 % der gemessenen Schilddrüsenaktivität im Butanolextrakt nachgewiesen werden konnten. Die Berechnung der Radioaktivität des Butanolauszuges erfolgte unter

Berücksichtigung des physikalischen J^{131} -Aktivitätsabfalles innerhalb von 24 Stunden auf 91,7 % der Ursprungsaktivität.

Der Butanolextrakt wurde durch Verdampfen des n-Butanol im Kieselgel-Vacuum-Exsiccator unterhalb von $45^{\circ}C$ eingeengt, in 0,3 ml 1n NH_4OH gelöst und in Proben von je 0,1 ml mit Blutzuckerpipetten auf "schliffsförmig" zugeschnittene (MATTHIAS 1954) Papierstreifen (Schleicher & Schüll 2043 Mb) zur Chromatographie aufgetragen.

Da die Mengen der jodhaltigen Substanzen für die zur Identifizierung der einzelnen Fraktionen notwendigen Farbreaktionen zu gering waren, gaben wir etwa 50 γ Monojodtyrosin, Dijodtyrosin, Natriumjodid, Trijodthyronin und Thyroxin in Reinsubstanz mit auf die Auftragsstelle der Chromatogrammstreifen (HAIS 1958).

Die chromatographische Trennung der aufgetragenen Substanzen wurde nach GROSS, LEBLOND, FRANKLIN und QUASTEL (1950/51) mit Hilfe eines eindimensional absteigenden Systems aus n-Butanol-Dioxan im Verhältnis von 4:1 als bewegliche Phase, gesättigt mit 0,6 n-Ammoniumhydroxyd als statische Phase, bei Zimmertemperatur durchgeführt. Dieses System trennt vom Orte der Auftragung her die einzelnen Fraktionen in der Reihenfolge: 3,5-Dijodtyrosin (Rf: 0,11), 3-Monojodtyrosin (Rf: 0,17), Natriumjodid (Rf: 0,35), 3,3,3',5'-Thyroxin (Rf: 0,50), 3,5,3'-Trijodthyronin (Rf: 0,70).

Die Lokalisation der organischen Jodverbindungen ergab sich durch Besprühen des Chromatogrammstreifens mit 0,05 %iger diazotierter Sulfanilsäure in 10 %iger Sodalösung die des anorganischen Jods durch Besprühen mit 0,025 %iger Palladium-II-Chloridlösung (GROSS & LEBLOND 1951).

Zur Messung der Radioaktivität der über die Chromatogrammstreifen verteilten J^{131} -haltigen Frak-

tionen wurde das von der Fa. Friesseke & Hoepfner, Erlangen-Bruck, hergestellte Gerät FH 452 verwendet. Die Chromatogramstreifen liefen in diesem Gerät kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 120 mm/Std. über einen 5 mm Spalt zwischen zwei Geiger-Müller-Endfensterzählrohren (Massenbelag 1,1 mg/pro cm²) hindurch. Ein parallel geschalteter Metra-Watt-Linienschreiber zeichnete die in einem Ratemeter (FH 49) verstärkte Impulsfrequenz synchron zur Laufgeschwindigkeit des Chromatogramscanners in Form von Impulskurven auf. Durch Regulation der Empfindlichkeit des Ratemeters war es möglich auch Stellen geringerer Aktivität ausreichend zur Darstellung zu bringen. Das Ergebnis der kontinuierlichen Chromatogramstreifenmessung mit Hilfe dieser Gerätekombination war eine graphische Wiedergabe der von den J¹³¹-signierten Substanzen emittierten β -Strahlen, in Form von Aktivitätsverteilungskurven. Da der Papiervorschub im Metra-Watt-Linienschreiber synchron zur Laufgeschwindigkeit der Chromatogramstreifen erfolgte, war die Zugehörigkeit der einzelnen Kurven zu den entsprechenden Fraktionen leicht ausfindig zu machen.

Nach Festlegung der Nulllinie und Ergänzung der Impulskurven zu Gauß'schen Verteilungskurven wurden deren Flächen mit einem Elphor-Spezial-Planimeter bestimmt.

Die Größenangabe dieser Flächen erfolgte unter Berücksichtigung der für jedes Tier durchgeführten Doppelbestimmung, sowie des physikalischen Aktivitätsabfalles während der Aufarbeitungszeit.

Da die Butanollöslichkeit der einzelnen jodierten Schilddrüsensubstanzen von unterschiedlicher Größe ist, wurde mit Hilfe der von BENUA & DOBYNS (1955) und der von KEIDERLING & EMRICH (1960) angegebenen Extraktionskoeffizienten auf eine 100% ige Extraktion aller Fraktionen korrigiert.

Die relative Verteilung der radiojodmarkierten Stoffe ließ sich in % der so bestimmten hypothetischen Gesamtfläche unter dem Diagramm ermitteln, während die gemäß dieser Relation durchgeführte Auftrennung der thyreoidalen J^{131} -Aufnahme die Menge der markierten Substanzen in % der applizierten J^{131} -Tracerdosis ergab.

Auf den Chromatogrammmstreifen sowohl der Kontrolltiere, als auch der mit Perchlorat vorbehandelten Tiere trat hin und wieder eine Radioaktivitätsbande mit einem mittleren R_f -Wert von 0,9 auf. Diese bisher nicht identifizierbare Fraktion (x-Fraktion) wurde da, wo sie auftrat, genau wie die übrigen bekannten J^{131} -markierten Fraktionen quantitativ bestimmt und in den Tabellen unter "x-Fraktion" angeführt.

Die statistische Unterschiedsberechnung der in Tabelle I und II gegenübergestellten Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung nach der von FISHER & STUDENT angegebenen mathematischen Formulierung. Danach wurden von jeder Gruppe der arithmetische Mittelwert (M) und die mittlere quadratische Abweichung des Mittelwertes (σ_M) bestimmt und zwischen den Kollektiven die Signifikanz der Mittelwertsdifferenz geprüft. Die Wahrscheinlichkeit p für die Homogenität der verglichenen Tiergruppen ließ sich mittels der t -Verteilung und dem Freiheitsgrad n errechnen. War $p < 0,05$ so galt der Unterschied als schwach signifikant⁺, bei $p < 0,01$ wurde er als signifikant⁺⁺ und bei $p < 0,001$ als hochsignifikant⁺⁺⁺ angesehen.

Orientierende Versuche

Nach der Untersuchung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse und der intrathyreoidalen Verteilung der radiojodmarkierten Verbindungen wurde in einer Reihe von Bilanzversuchen der Weg bzw. der Verbleib der verabreichten J^{131} -Spürdosis in der Ratte, sowohl unter Normalbedingungen, als auch nach Perchloratvorbehandlung beobachtet.

Diese Versuche sollten lediglich einer groben Orientierung dienen, denn um nähere Aussagen über die Radiojodverteilung im Organismus machen zu können, wäre eine Auftrennung in anorganisches J^{131} und organisch gebundenes J^{131} erforderlich gewesen. Eine entsprechende Differenzierung wurde jedoch nur bei dem im Plasma angetroffenen J^{131} vorgenommen. Die J^{131} -Aktivität des Urins, sowie die der einzelnen Organe wurde einer summarischen Betrachtung unterzogen.

Die Vorbehandlung der Versuchstiere erfolgte in Analogie zu den Hauptversuchen. Im Abstand von 24 Std. wurden pro Ratte $3 \times 0,5$ ml einer 1%igen $NaClO_4$ -Lösung ($= 3 \times 5$ mg $NaClO_4$) intraperitoneal injiziert, während den Kontrolltieren $3 \times 0,5$ ml physiologische Kochsalzlösung verabreicht wurde. 24 Std. nach der letzten $NaClO_4$ -Injektion erhielt jedes Tier eine Tracerdosis von $4 \mu C J^{131}$ ($4 \mu C J^{131}$ gelöst in $0,5$ ml 0,9%iger $NaCl$ -Lösung i.p.).

Vom Zeitpunkt der Radiojodapplikation bis zum Zeitpunkt der Tötung, die für die einzelnen Gruppen 1, 4, 12 und 48 Std. nach der J^{131} -Gabe erfolgte, wurde der Urin eines jeden Tieres getrennt in Stoffwechselkäfigen gesammelt und seine Gesamtradioaktivität mit Hilfe des oben beschriebenen Szintillationszählgerätes ermittelt.

Eine sofort nach der Tötung durchgeführte Herz-

punktion ermöglichte die Entnahme von ca. 3 ml Blut, ohne daß eine Narkosetötung, die nach OYAMA (1957) den Jodstoffwechsel beeinflussen soll, notwendig war. Nach Zentrifugieren des Frischblutes wurde 1 ml Plasma abpipettiert und die Trennung von anorganischem und organisch gebundenem J^{131} mit Hilfe des Anionenaustauschers "Ioresin" (Fa. Abott, Radio-Pharmaceuticals, North Chicago, USA) vorgenommen. Beim Durchfluß des Plasmas tauschen sich die locker an das Kunstharz gebundenen Chloride gegen das Jodid aus, so daß im Filtrat nur noch organisch gebundenes Radiojod angetroffen wird (LAHR & TABERN 1958). Die Menge der Radioaktivität des organisch gebundenen J^{131} (protein bound iodine: PBI¹³¹) in % der Plasmagesamtaktivität gilt als Maß für die Fähigkeit der Schilddrüse, Hormonjod zu bilden (Konversionsrate).

Im Anschluß an die Herzpunktion wurden Schilddrüse, Leber, Lungen, Milz, Herz und Gehirn präpariert, entblutet und getrennt in 20 ml aqua dest., bei 50 000 Upm 2 Minuten lang homogenisiert. Die Messung der Radioaktivität erfolgte in 1 ml-Proben im Szintillationszählgerät mit Bohrlochkristall. Durch Vergleich der J^{131} -Aktivität der einzelnen Organe mit der auf die gleiche Art und zur selben Zeit ermittelten Radioaktivität der Spürdosis konnte der Radiojodgehalt der untersuchten Organe in % der applizierten J^{131} -Dosis angegeben werden.

Abschließend wurde mit Hilfe fortlaufender in vivo-Messungen an Gruppen zu jeweils 3 Tieren der Einfluß von Perchlorat auf die thyreoidale J^{131} -Aufnahme zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgabe bestimmt. Die Perchloratapplikation erfolgte jeweils 1/2 Stunde vor Ablauf der üblichen Kontrollzeiten, also 1/2, 3 1/2, 11 1/2 und 47 1/2 Stunden nach der Radiojodapplikation.

Zur Bestimmung der Radioaktivität wurden die Tiere mit der Halsgegend über die durch einen Bleieinsatz eingeengte Bohrung des Szintillationszählgerätes mit Bohrlochkristall gehalten. Durch Vergleich der so bestimmten Schilddrüsenaktivität mit der Radioaktivität der Applikationsdosis ließ sich wie bei den in vitro-Versuchen die thyreoidale J^{131} -Aufnahme in Prozent der verabreichten Tracerdosis angeben.

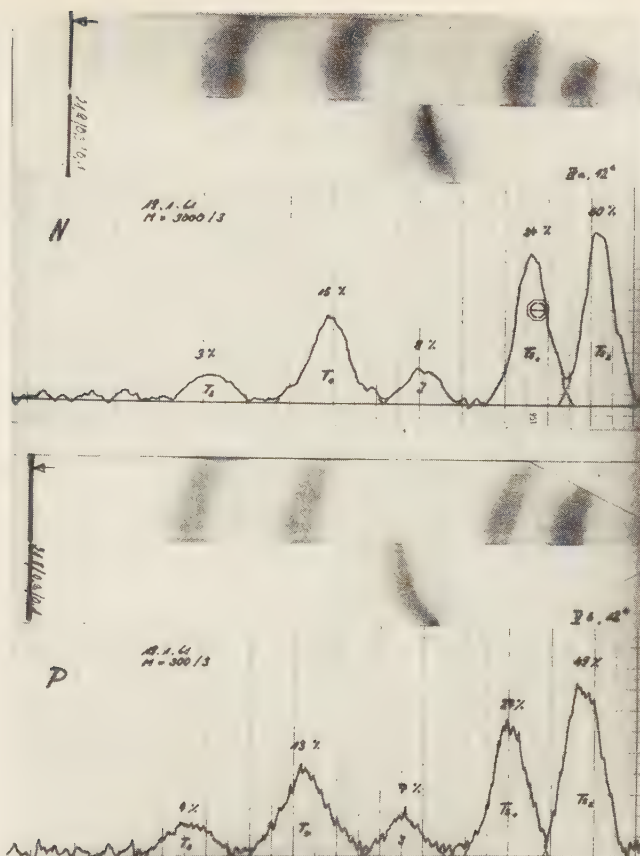


Abb. 1

Vergleich der Chromatogramme von Ratten-Schilddrüsenhydrolysaten mit den dazugehörigen Impulskurven eines unbehandelten Normaltieres (N) und eines mit $3 \times 5 \text{ mg NaClO}_4$ vorbehandelten Tieres (P) 12 Stunden nach der Radiojodapplikation.

Die Gegenüberstellung läßt, abgesehen von dem beträchtlichen quantitativen Unterschied (P wurde mit einer 10 mal höheren Empfindlichkeit als N geschrieben), keine Änderung in der Relation der radiojodmarkierten Fraktionen erkennen.

Ts₁ = J¹³¹-Monojodtyrosin

T₃ = J¹³¹-Trijodthyronin

Ts₂ = J¹³¹-Dijodtyrosin

T₄ = J¹³¹-Thyroxin

J = anorganisches J¹³¹

E r g e b n i s s e

Intrathyreoidaler Radiojodstoffwechsel unter Normalbedingungen

An insgesamt 80 unter normalen Versuchsbedingungen gehaltenen Wistar-Inzuchtratten wurde die thyreoidale Radiojodaufnahme sowie die Biosynthese der J^{131} -markierten Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit der Zeit beobachtet. Die 1, 4, 12 und 48 Stunden nach der Radiojodapplikation erhobenen Befunde sind in Tabelle I und II zusammengefaßt (Einzelwerte Tab. IX - XVI).

Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse (Abb.2) läßt erkennen, daß die Jodansammlung in der Schilddrüse einen für biologische Funktionsabläufe charakteristischen annähernd exponentiellen Kurvenverlauf aufweist. Bei einer Gruppe von 15 Tieren konnte 1 Stunde nach der intraperitonealen J^{131} -Injektion im Mittel 5,02 % der verabreichten Spürdosis in der Schilddrüse nachgewiesen werden. 4 Stunden nach der Radiojodgabe stieg dieser Wert auf 13,35 % (15 Tiere) der applizierten J^{131} -Menge, erreichte nach 12 Stunden mit 24,28 % (30 Tiere) sein Maximum und fiel bis zur 48. Stunde nach der J^{131} -Gabe auf 20,63 % (20 Tiere) ab. Fortlaufende Messungen an lebenden Tieren führten trotz veränderter geometrischer Meßverhältnisse grundsätzlich zu den gleichen Resultaten (Tab.VIII).

Die papierchromatographische Auftrennung des in der Schilddrüse angereicherten J^{131} in die einzelnen radiojodmarkierten Fraktionen und deren quantitative Auswertung veranschaulichten den dynami-

schen Ablauf der thyreoidalen Hormonsynthese. So entfielen nach 1 Stunde 14,77 % des Schilddrüsenradiojodgehaltes auf die Fraktion des anorganischen J^{131} (J), 79,37 % auf die Tyrosinfraktionen (Ts_1 30,33 %; Ts_2 49,04 %) und 4,05 % auf die Thyronine (T_3 0,37 %; T_4 3,68 %).

Bis zur 4. Stunde nach der Radiojodapplikation sank das anorganische J^{131} auf 9,60 %, während die Tyrosinfraktionen auf 82 % (Ts_1 26,52 %; Ts_2 55,48 %) und die Thyroninfraktionen auf 6,90 % (T_3 1,47 %; T_4 5,43 %) anstiegen.

Mit fortschreitender Versuchsdauer nahmen die markierten Tyrosine als Hormonvorstufen kontinuierlich ab. Nach 12 Stunden betrug der Anteil des anorganischen J^{131} am thyreoidalen Radiojodgehalt 8,92 %, der des Monojodtyrosin und Dijodtyrosin zusammen noch 74,74 % (Ts_1 23,92 %; Ts_2 50,82 %).

Demgegenüber stand das stetige Anwachsen der Thyroninfraktionen, die zu diesem Zeitpunkt 15,98 % des Schilddrüsenradiojods enthielten (T_3 3,40 %; T_4 12,58 %).

Am Ende der 48 stündigen Beobachtungsdauer stieg die anorganische J^{131} -Fraktion bemerkenswerterweise auf 13,66 % und erreichte damit einen Wert, der dem nach einer Stunde gleichkommt, während die Tyrosinfraktionen weiter absanken und mit 65,90 % (Ts_1 22,49 %; Ts_2 43,41 %) ihren tiefsten Wert erreichten. 19,28 % der thyreoidalen Radioaktivität entfielen jetzt bereits auf die Thyroninfraktionen (T_3 3,23 %; T_4 16,05 %).

Die Berechnung der einzelnen radiojodmarkierten Substanzen in % der verabreichten Spürdosis ließ erkennen, daß das anorganische J^{131} 48 Stunden nach Versuchsbeginn mit 2,80 % der Gesamtaktivität seinen höchsten Wert aufwies, während das Monojodtyrosin mit 5,92 %, Dijodtyrosin mit

12,12 % wie auch das Trijodthyronin mit 0,83 % ihr Maximum bereits nach 12 Stunden erreicht haben. Die Thyroxinfraktion lag erst am Ende der 48 stündigen Beobachtungszeit mit 3,26 % der applizierten J^{131} -Menge in höchster Konzentration vor.

Radiojodverteilung im Gesamtorganismus unter Normalbedingungen

An Gruppen von jeweils 5 Tieren wurde die Verteilung der intraperitoneal applizierten J^{131} -Tracerdosis im Organismus 1, 4, 12 und 48 Stunden nach der Radiojodgabe untersucht. Es sollte hiermit, besonders im Hinblick auf die mit Perchlorat vorbehandelten Tiere, der Verbleib des nicht in die Schilddrüse aufgenommenen größeren Teiles der Indikatormenge aufgezeigt werden (Einzelwerte Tab.III-VIII).

Nach diesen Versuchen sind als Hauptkonkurrenten um das verabreichte Radiojod Nieren und Schilddrüse anzusprechen. Bereits 1 Stunde nach Versuchsbeginn ließen sich im Mittel 8,52 % der applizierten Gesamtdosis im Urin und 9,64 % in der Schilddrüse nachweisen. Sowohl die J^{131} -Elimination durch die Nieren, als auch die thyreoidale Radiojodaufnahme schritt mit zunehmender Versuchsdauer schnell voran, so daß nach 4, 12 und 48 Stunden im Urin 33,14 %; 66,48 % und 68,22 %, in der Schilddrüse 24,65 %, 27,62 % und 19,17 % der verabreichten Spürdosis gemessen werden konnten.

Die Radioaktivität des Serums war eine Stunde nach der J^{131} -Injektion rund 12 mal höher als am Beobachtungsende nach 48 Stunden. In 1 ml Ratten-serum wurden zu den verschiedenen Kontrollzeiten folgende Mengen des verabreichten Radiojods registriert: 1 Stunde 0,95 %; 4 Stunden 0,31 %; 12 Stunden 0,09 %; 48 Stunden 0,077 %. Davon entfielen auf das organisch gebundene J^{131} , auf das sog. PBJ¹³¹, nach 1 Std. 3,15 %, nach 4 Std. 15,52 %, nach 12 Std. 64,58 % und nach 48 Std. 90,97 %.

Die Addition der in Urin, Thyreoidea und Serum nachgewiesenen Radioaktivität ließ erkennen, daß alle übrigen Organe, wenn überhaupt, so lediglich eine sehr geringe Jodavidität besitzen. Von den untersuchten Organen wie Leber, Lunge, Milz, Herz und Gehirn wies die Leber mit 1,7 %, 0,9 %, 0,7 % und 0,4 % der verabreichten J^{131} -Gesamtdosis zu den verschiedenen Kontrollzeiten die höchste Aktivität auf, während das Gehirn eine auffallend geringe J^{131} -Aufnahme zeigte (0,09 %, 0,04 %, 0,02 %, 0,03 %) (Einzelwerte Tab.VII).

Intrathyreoidaler Radiojodstoffwechsel nach Perchloratvorbehandlung

Nach Festlegung des normalen Streubereiches an einem größeren Kontrolltierkollektiv wurde an Gruppen von jeweils 6 Tieren der Einfluß von Perchlorat auf den thyreoidalen Radiojodstoffwechsel untersucht. Die erhobenen Befunde sind in Tabelle I und II (Abb. 2 u. 3) zusammengefaßt und den Normalwerten gegenübergestellt (Einzelwerte Tab. IX - XVI).

Die J^{131} -Aufnahme in die Schilddrüse war bei den mit Perchlorat vorbehandelten Tieren im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren während der gesamten 48 stündigen Beobachtungszeit hochsignifikant herabgesetzt ($p < 0,001$). Die ermittelten Speicherungswerte betrugen nach 1, 4, 12 und 48 Stunden etwa $1/9$, $1/8$, $1/7$, $1/6$ der entsprechenden Normalwerte. Mit Hilfe fortlaufender in vivo-Messungen konnte eine direkte Abhängigkeit der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse vom Zeitpunkt der Perchloratgabe nachgewiesen werden (Einzelwerte Tab. VIII) (Abb. 4). Dabei lag der maximale thyreoidale J^{131} -Speicherungswert um so tiefer, je früher die Perchloratapplikation erfolgte. Eine spontane Abgabe größerer Mengen bereits in die Schilddrüse aufgenommenen Radiojods ließ sich durch die Verabreichung von Perchlorat nicht erzielen.

Die papierchromatographische Auftrennung der radiojodmarkierten Substanzen ergab von der 1. bis zur 48. Stunde nach Versuchsbeginn eine hochsignifikante Verminderung der absoluten Werte der anorganischen J^{131} -Fraktion (J) gegenüber den im Normalbereich ermittelten Werten ($p < 0,001$), während der relative Anteil am thyreoidalen

Radiojodgehalt keine Abweichung von der Norm erkennen ließ ($p > 0,05$).

Grundsätzlich das gleiche Verhalten wurde für die J^{131} -markierten Monojodtyrosin (Ts_1)- und Dijodtyrosin (Ts_2)-Fraktionen ermittelt. Von Anfang bis Ende der Versuchsdauer konnte eine hochsignifikante Herabsetzung der absoluten Mengen statistisch gesichert werden ($p < 0,001$).

Die relativen Werte der beiden Fraktionen stimmten überwiegend mit den Normalgrößen überein. Lediglich nach 1 Stunde wiesen Monojodtyrosin und Dijodtyrosin deutlich unter dem Normalbereich liegende Werte auf ($p > 0,01$) und ($p < 0,01$). Das Monojodtyrosin zeigte dieselbe Abweichung wiederum am Ende der Beobachtungszeit ($p < 0,001$).

Für die radiojodmarkierten Hormonendstufen (Trijodthyronin, Thyroxin) ließ sich erst ab der 4. Stunde nach Versuchsbeginn eine schwach- bis hochsignifikante Erniedrigung der Absolutwerte statistisch belegen, obwohl schon nach 1 Stunde das Trijodthyronin (T_3) $1/4$, das Thyroxin (T_4) kaum $1/5$ der bei Normaltieren gefundenen Mengen aufwies.

Der relative Anteil beider Hormone an der Schilddrüsengesamtaktivität stimmte zu den 4 und 12 Stunden-Kontrollzeiten mit den Normalwerten überein ($p > 0,05$). Am Beobachtungsende zeigten sich die Relativwerte beider Fraktionen gegenüber der Norm signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Radiojodverteilung im Gesamtorganismus nach Perchloratvorbehandlung

Den an Normaltieren erhobenen Befunden über die J^{131} -Verteilung im Gesamtorganismus wurden in Tabelle III - VII die an Perchlorat vorbehandelten Tieren registrierten Werte gegenübergestellt.

Dabei zeigte sich über die gesamte 48 stündige Versuchsdauer eine hochsignifikante Erhöhung der J^{131} -Elimination durch die Nieren ($p < 0,001$), während die thyreoidale Radiojodaufnahme hochsignifikant herabgesetzt war ($p < 0,001$) (Abb.5).

Nach 1, 4, 12 und 48 Stunden wurden im Mittel folgende Aktivitätsmengen in Urin und Schilddrüse gefunden: Urin 19,20 %, 69,69 %, 90,74 %, 93,64 %; Schilddrüse 0,66 %, 1,62 %, 4,18 %, 3,22 %.

Die Messung der Gesamt- J^{131} -Aktivität pro ml Ratten Serum ergab keine statistisch gesicherte Unterschiede der verglichenen Tierkollektive ($p > 0,05$) (Abb.6). Demgegenüber ließ die Differenzierung in anorganisches J^{131} und eiweißgebundenes J^{131} (PB J^{131}) eine hochsignifikante Einschränkung des eiweißgebundenen Radiojods bis zur 12. Stunde nach der J^{131} -Gabe erkennen. Am Beobachtungsende (48 Stunden nach der J^{131} -Gabe) lag sowohl bei den Perchlorat-Tieren als auch bei den Kontrolltieren über 90 % des Serum- J^{131} als PB J^{131} vor (Abb.7).

Die an Leber, Lunge, Milz, Herz und Gehirn gemessene J^{131} -Aktivität stimmte im wesentlichen mit den Normalwerten überein (Tab.VII).

Wie aus Abb.4 hervorgeht, äußert sich der Einfluß von Perchlorat auf die thyreoidale J^{131} -Aufnahme zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgabe darin, daß kurz nach der Applikation der Fremd-

ionen die Anreicherung des Jodes in der Schilddrüse zum Erliegen kommt. Die maximale Jodaufnahme in die Thyreoidea zeigte sich dabei um so niedriger, je früher die Verabreichung des NaClO_4 erfolgte. Für eine beschleunigte Abgabe des Hormonjods aus der geblockten Schilddrüse gab sich kein Hinweis.

Tab. I + II

Vergleichende Gegenüberstellung der Mittelwerte der 1, 4, 12 und 48 Stunden nach der Radiojodinjektion an Kontrolltieren und an mit Perchlorat vorbehandelten Tieren erhobenen Befunde:

- I Die thyreoidale J^{131} -Aufnahme ist in % der applizierten Gesamtdosis angegeben, die Verteilung der radiojodmarkierten Fraktionen dagegen in Relativprozent der gemessenen Schilddrüsen- gesamtaktivität.
- II Die thyreoidale J^{131} -Aufnahme sowie die einzelnen Fraktionen sind in % der verabreichten Gesamtradiojodmenge angegeben.

Unter den Mittelwerten ist die mittlere Abweichung angeführt ($\pm \sigma_M$).

Tab. I [in Relativ-% der Gesamtaktivität]

Stunden nach der J^{131} -Applikation		1	4	12	48
Thyreoidale J^{131} -Aufnahme in % der applizierten Menge	MW Normal-Tiere ± OM	5,02 0,557	13,35 0,903	24,28 1,33	20,63 0,67
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,59+++ 0,051	1,63+++ 0,263	3,66+++ 0,33	3,15+++ 0,17
anorg. Jod (J)	MW Normal-Tiere ± OM	14,77 1,39	9,60 1,53	8,92 0,69	13,66 1,65
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	18,91 2,45	11,43 1,11	8,63 0,77	8,54 0,72
Monojodtyrosin (Ts ₁)	MW Normal-Tiere ± OM	30,33 1,87	26,52 2,58	23,92 1,07	22,49 1,35
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	22,31+ 1,25	20,88 2,29	24,66 0,85	9,64+++ 0,56
Dijodtyrosin (Ts ₂)	MW Normal-Tiere ± OM	49,04 1,61	55,48 1,61	50,82 0,94	43,41 1,52
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	39,04++ 1,39	59,07 3,01	48,13 2,31	47,85 1,96
Trijodthyronin (T ₃)	MW Normal-Tiere ± OM	0,37 0,244	1,47 0,42	3,40 0,34	3,23 0,43
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	1,69+ 0,555	2,58 0,15	4,62 0,41	6,51++ 1,39
Thyroxin (T ₄)	MW Normal-Tiere ± OM	3,68 0,372	5,43 0,77	12,58 0,49	16,05 1,14
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	6,89++ 0,974	5,52 1,65	12,28 1,16	23,40++ 2,21
x	MW Normal-Tiere ± OM	1,93 1,11	1,21 0,61	1,12 0,12	1,13 0,49
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	11,15+++ 1,13	0,49 0,25	1,65 0,85	3,03 1,11

Tab. II [in Absolut-% der Gesamtaktivität]

Stunden nach der J ¹³¹ -Applikation		1	4	12	48
Thyreoidale J ¹³¹ -Aufnahme in % der applizierten Menge	MW Normal-Tiere ± OM	5,02 0,56	13,35 0,90	24,28 1,33	20,63 0,67
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,59+++ 0,05	1,63+++ 0,26	3,66+++ 0,33	3,15+++ 0,17
anorg. Jod (J)	MW Normal-Tiere ± OM	0,69 0,067	1,28 0,224	2,09 0,138	2,80 0,332
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,11 +++ 0,013	0,19 +++ 0,010	0,32 +++ 0,050	0,30 +++ 0,029
Monojodtyrosin (Ts ₁)	MW Normal-Tiere ± OM	1,45 0,110	3,55 0,430	5,92 0,435	4,61 0,274
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,13 +++ 0,010	0,35 +++ 0,074	0,89 +++ 0,073	0,30 +++ 0,075
Dijodtyrosin (Ts ₂)	MW Normal-Tiere ± OM	2,47 0,295	7,40 0,543	12,12 0,717	8,93 0,385
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,23 +++ 0,018	0,96 +++ 0,161	1,75 +++ 0,153	1,50 +++ 0,067
Trijodthyroxin (T ₃)	MW Normal-Tiere ± OM	0,04 0,023	0,23 0,081	0,83 0,103	0,65 0,103
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,01 0,006	0,04 0,006	0,17 ++ 0,026	0,20 + 0,015
Thyroxin (T ₄)	MW Normal-Tiere ± OM	0,21 0,052	0,76 0,155	3,20 0,486	3,26 0,304
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,04 0,006	0,09 + 0,014	0,45 + 0,058	0,74 +++ 0,097
x	MW Normal-Tiere ± OM	0,18 0,122	0,14 0,072	0,13 0,028	0,26 0,146
	MW NaClO ₄ -Tiere ± OM	0,07 0,010	0,01 0,006	0,07 0,037	0,10 0,037

Verteilung der ^{131}J - Aktivität in Rattenschilddrüsenhydrolysaten.

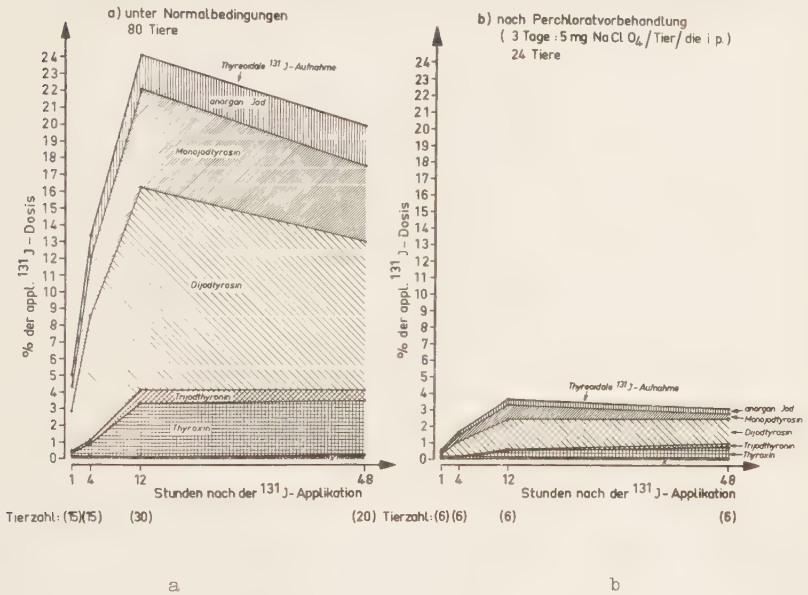


Abb. 2

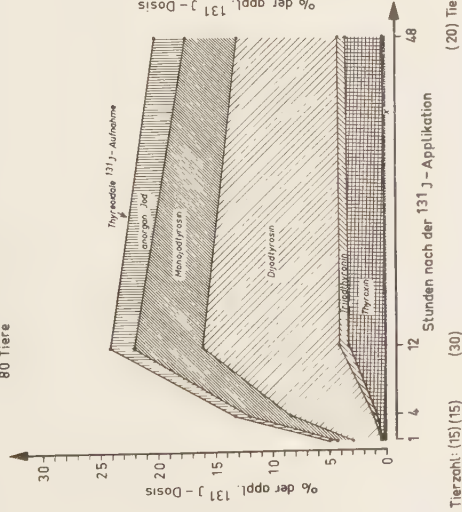
Graphische Darstellung der Radiojod-Verteilung in Rattenschilddrüsenhydrolysaten während der 48-stündigen Beobachtungszeit in % der verabreichten Dosis:

unter Normalbedingungen (Abb.2a) und
nach Perchloratvorbehandlung (Abb.2b).

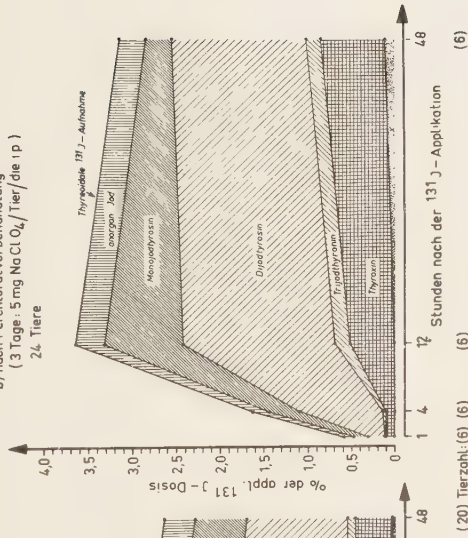
Summe aller ^{131}J -markierten Fraktionen = thyreoidale Radiojodaufnahme.
Die einzelnen Fraktionen von oben nach unten: anorganisches ^{131}J ,
Monojodtyrosin, Dijodtyrosin, Trijodthyronin, Thyroxin, x-Fraktion.

Verteilung der ^{131}J – Aktivität in Rattenschilddrüsenhydrolysaten.

a) unter Normalbedingungen
80 Tiere



b) nach Perchloratvorbehandlung
(3 Tage: 5 mg NaClO_4 /Tier/die i.p.)
24 Tiere



a.

Abb. 3

b

Zur besseren Vergleichsmöglichkeit der Anteile der einzelnen radiojodmarkierten Fraktionen an der Schilddrüsengesamtaktivität sind die an Normaltieren und die an mit Perchlorat vorbehandelten Tieren erhobenen Befunde in verschiedenen Maßstäben graphisch wiedergegeben. Entsprechend der im Mittel 7,5 fach geringeren Radiojodaufnahme sind die Befunde der perchloratvorbehandelten Tiere in 7,5 fach größerem Maßstab dargestellt (Abb. 3b).

Tab. III + IV

Vergleichende Gegenüberstellung der 1, 4, 12 und 48 Stunden nach der Radiojodinjektion an Kontrolltieren und an mit Perchlorat vorbehandelten Tieren in Schilddrüse (Tab.III) und im Urin (Tab.IV) gemessenen J^{131} -Mengen in % der applizierten Gesamtdosis mit statistischer Auswertung wie in Tabelle I und II.

Tab. V

Gegenüberstellung der Einzelwerte der pro ml Serum gefundenen Gesamt- J^{131} -Aktivität mit statistischer Auswertung.

Tab. VI

Gegenüberstellung der Einzelwerte der Konversionsraten im Rattenserum mit statistischer Auswertung.

Tab. VII

Einzelwerte der in Schilddrüse, Urin, Leber, Lunge, Milz, Herz und Gehirn zu den üblichen Kontrollzeiten ermittelten J^{131} -Mengen in % der verabreichten Gesamtdosis.

Tab. VIII

Einzelwerte über den Einfluß von $NaClO_4$ auf die thyreoidale J^{131} -Aufnahme zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgabe (in vivo-Messungen).

Tab. III - Einzelwerte der J^{131} -Verteilung
in Schilddrüsen bei Ratten

Stunden nach der J^{131} -Applikation	2		4		12		48	
Tier-Nr.	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
I	10,40	0,53	23,17	1,50	24,12	3,13	21,2	1,42
II	8,24	0,73	27,27	1,5	25,1	5,08	23,34	2,88
III	9,78	0,58	24,35	1,53	26,95	4,35	14,1	4,28
IV	9,66	0,54	22,5	1,4	25,1	4,1	12,2	3,5
V	11,12	0,55	25,54	1,52	34,3	4,32	14,19	2
Mittelwert $\pm \sigma_M$	9,64 0,56	0,66 0,05	24,17 1,44	1,52 0,12	27,62 2,15	4,18 0,48	17,1 3,88	3,22 1,81
	t = 2,88 p < 0,001 ***		t = 21,39 p < 0,001		t = 11,38 p < 0,001 ***		t = 1,59 p < 0,001 ***	

Tab. IV - Einzelwerte der J^{131} -Verteilung
im Urin bei Ratten

Stunden nach der J^{131} -Applikation	2		4		12		48	
Tier-Nr.	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
I	6,40	21,85	33,10	77,7	65,35	88,14	66,1	91,04
II	7,51	18,1	31,05	71,1	69,51	94,8	71,39	92,20
III	9,6	22,42	34,20	63,19	64,2	69,98	64,10	95,70
IV	10,54	21,34	35,18	68,84	67,50	95,75	67,01	94,68
V	8,55	13,29	32,17	68,82	65,84	95,13	73,60	94,58
Mittelwert $\pm \sigma_M$	8,52 1,25	19,20 2,80	33,14 1,22	69,69 3,52	66,48 1,62	91,74 7,34	68,22 3,02	93,64 1,61
	t = 5,12 p < 0,001 ***		t = 10,35 p < 0,001 ***		t = 5,26 p < 0,001 ***		t = 9,28 p < 0,001 ***	

Tab. V - Einzelwerte der Gesamt-J¹³¹-Aktivität
im Rattenserum

Stunden nach der J ¹³¹ -Applikation	1		4		12		48	
Tier-Nr.	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
I	0,76	1,27	0,34	0,51	0,12	0,03	0,09	0,01
II	1,23	1,85	0,27	0,32	0,02	0,06	0,13	0,01
III	1,02	2,17	0,25	0,38	0,04	0,1	0,17	0,06
IV	0,68	0,51	0,41	0,46	0,15	0,05	0,02	0,04
V	1,16	1,86	0,28	0,18	0,12	0,16	0,18	0,03
Mittelwert	0,95	1,38	0,31	0,37	0,09	0,08	0,08	0,03
$\pm \sigma_M$	0,18	0,51	0,05	0,09	0,04	0,04	0,06	0,02
	t = 1,31 p > 0,05		t = 0,66 p > 0,05		t = 0,28 p > 0,05		t = 1,5 p > 0,05	

Tab. VI - Einzelwerte der "Konversionsraten"
im Rattenserum

Stunden nach der J ¹³¹ -Applikation	1		4		12		48	
Tier-Nr.	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
I	2,56	0,44	13,90	0,93	59,70	23,12	88,76	96,31
II	2,88	0,32	16,35	2,05	73,14	19,90	91,14	97,10
III	3,32	0,67	14,82	0,71	66,08	34,51	92,25	99,86
IV	2,98	0,59	15,33	0,85	52,93	29,30	89,64	99,65
V	4,01	0,88	17,20	1,66	71,05	24,87	93,06	98,89
Mittelwert	3,15	0,58	15,52	1,22	64,58	27,32	90,97	98,36
$\pm \sigma_M$	0,41	0,16	1,00	0,48	6,61	4,64	1,41	1,32
	t = 8,57 p < 0,001 +++		t = 20,07 p < 0,001 +++		t = 7,28 p < 0,001 +++		t = 6,10 p < 0,001 +++	

Tab. VII

Stunden nach der J^{131} -Applikation		1		4		12		48	
		Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
Schilddrüse	1	10,40	0,53	23,10	1,69	24,02	3,10	24,20	5,42
	2	8,24	0,79	27,20	1,50	28,10	5,08	23,34	2,88
	3	9,78	0,68	25,35	1,73	26,95	4,32	16,10	4,28
	4	9,66	0,55	22,05	1,40	25,00	4,05	18,02	3,50
	5	10,12	0,75	25,55	1,78	34,03	4,35	14,19	0,02
MW		9,64	0,66	24,65	1,62	27,62	4,18	19,17	3,22
Urin	1	6,40	20,85	33,10	75,70	65,35	88,14	66,00	91,04
	2	5,51	18,10	31,05	71,10	69,51	94,80	70,39	92,20
	3	9,60	22,42	34,20	63,09	64,20	69,98	64,10	95,70
	4	11,54	21,34	35,18	68,84	67,50	95,75	67,11	94,68
	5	8,55	13,29	32,17	68,82	65,84	95,13	73,60	94,58
MW		8,52	19,2	33,14	69,69	66,48	91,54	68,22	93,64
Leber	1	1,794	3,11	0,275	1,141	0,280	0,111	0,610	0,182
	2	1,87	2,852	0,960	1,434	0,450	0,091	0,301	0,089
	3	1,785	2,888	0,977	0,812	0,508	0,207	0,515	0,194
	4	1,685	2,81	0,5	2,152	0,548	0,312	0,139	0,297
	5	1,766	2,691	0,976	1,822	0,719	0,317	0,435	0,203
MW		1,781	2,851	0,971	1,432	0,499	0,205	0,520	0,193
Lunge	1	0,689	0,661	0,751	0,131	0,147	0,081	0,061	0,015
	2	0,725	0,971	0,636	0,339	0,239	0,113	0,089	0,077
	3	0,64	0,957	0,666	0,341	0,251	0,073	0,071	0,085
	4	0,675	0,893	0,632	0,34	0,259	0,113	0,059	0,078
	5	0,671	0,910	0,54	0,453	0,361	0,115	0,085	0,095
MW		0,68	0,88	0,645	0,342	0,249	0,093	0,073	0,070
Milz	1	0,614	0,151	0,041	0,111	0,011	0,018	0,008	0,001
	2	0,586	0,347	0,039	0,108	0,028	0,023	0,046	0,001
	3	0,605	0,290	0,064	0,113	0,051	0,011	0,013	0,001
	4	0,490	0,381	0,085	0,096	0,130	0,025	0,031	0,097
	5	0,705	0,335	0,086	0,119	0,135	0,022	0,032	0,001
MW		0,600	0,300	0,063	0,107	0,031	0,020	0,026	0,020
Herz	1	0,163	0,191	0,071	0,140	0,007	0,071	0,019	0,009
	2	0,148	0,320	0,093	0,146	0,043	0,091	0,017	0,028
	3	0,154	0,299	0,092	0,132	0,049	0,097	0,027	0,034
	4	0,139	0,300	0,091	0,128	0,042	0,092	0,021	0,028
	5	0,151	0,340	0,093	0,149	0,039	0,089	0,031	0,021
MW		0,151	0,290	0,088	0,139	0,036	0,088	0,023	0,024
Gehirn	1	0,081	0,171	0,016	0,010	0,013	0,036	0,041	0,016
	2	0,074	0,160	0,018	0,074	0,027	0,015	0,034	0,030
	3	0,106	0,158	0,058	0,12	0,035	0,009	0,045	0,025
	4	0,098	0,167	0,034	0,089	0,019	0,013	0,032	0,031
	5	0,091	0,147	0,054	0,070	0,026	0,017	0,028	0,028
MW		0,090	0,161	0,036	0,069	0,024	0,018	0,036	0,026

Tab. VIII - Einzelwerte über den Einfluß von Perchlorat auf die thyreoideale J^{131} -Aufnahme zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgabe (in vivo Messungen)

Gruppe I = unbehandelte Kontrolltiere
 Gruppe II = 5 mg NaClO₄ nach 1/2 Std.
 Gruppe III = 5 mg NaClO₄ nach 3 1/2 Std.
 Gruppe IV = 5 mg NaClO₄ nach 11 1/2 Std.
 Gruppe V = 5 mg NaClO₄ nach 47 1/2 Std.

Stunden nach der J^{131} -Applikation	1/2	1	3 1/2	4	8	11 1/2	12	24	47 1/2	48
Gruppe I										
1	3,02	5,36	12,17	13,91	21,57	24,81	25,81	21,31		21,55
2	3,44	5,69	14,71	16,89	25,44	25,35	30,45	24,84		19,10
3	4,22	5,70	13,12	15,22	26,32	29,03	28,43	25,30		22,51
MW	3,56	5,58	13,45	15,35	24,44	26,39	28,23	23,81		21,05
Gruppe II										
1	2,55	3,59	5,21	5,31	4,39	4,22	6,16	4,55		3,99
2	3,38	4,50	5,11	5,03	5,14	5,98	5,49	3,67		3,60
3	4,31	5,39	5,61	5,51	5,59	5,87	5,26	5,31		4,66
MW	3,41	4,49	5,27	5,28	5,04	5,36	5,63	4,51		4,08
Gruppe III										
1	2,37	4,69	16,21	18,82	18,90	17,72	15,90	13,20		13,10
2	2,26	9,30	18,32	15,47	13,87	15,12	17,43	15,69		10,07
3	2,55	6,77	21,54	21,97	19,97	21,29	21,36	18,16		16,38
MW	2,39	6,92	18,35	18,42	17,58	17,71	18,23	15,62		13,18
Gruppe IV										
1	2,55	5,30	15,49	15,41	27,21	28,00	24,31	22,73		15,01
2	3,48	7,16	19,57	12,61	22,24	22,50	25,23	22,01		15,67
3	4,36	8,79	9,00	12,19	16,92	24,50	23,40	22,86		15,31
MW	3,46	7,09	12,35	13,40	22,14	25,00	24,31	22,53		15,33
Gruppe V										
1	5,04	8,01	15,24	18,38	32,82	34,49	35,68	32,71	28,19	26,87
2	4,51	6,71	14,30	14,90	28,22	26,74	26,85	25,72	21,91	21,09
3	3,87	5,15	11,45	11,51	17,99	18,72	18,24	18,16	15,49	15,02
MW	4,47	6,62	14,03	14,93	25,35	26,65	26,92	25,46	21,86	20,99

Der Einfluß von Perchlorat auf die thyreoidale ^{131}I -Aufnahme zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgebe

(Mittelwerte der 6 in vivo-Messungen von je 3 Tieren, bei $\frac{1}{2}$ Äquivalenten von 5mg KClO_4 , 0,9 % Ringer.)

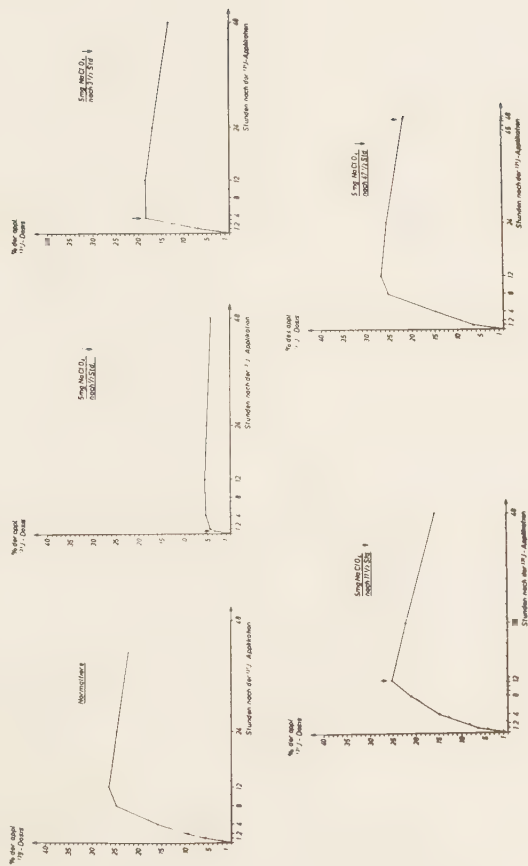


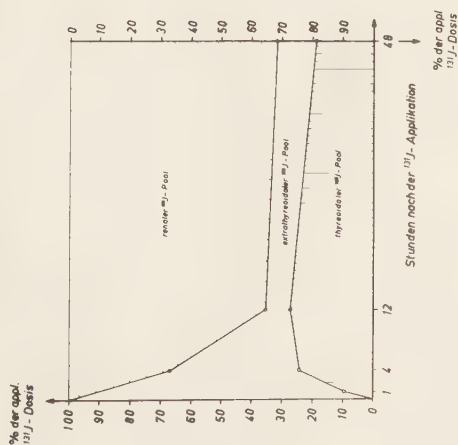
Abb. 4

Graphische Darstellung des Einflusses von 5 mg NaClO_4 auf die thyreoidale ^{131}I -Aufnahme zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgebe (fortlaufende in vivo-Messungen)

Verteilung der ^{131}I -Aktivität in Schilddrüsen und im Urin bei Ratten

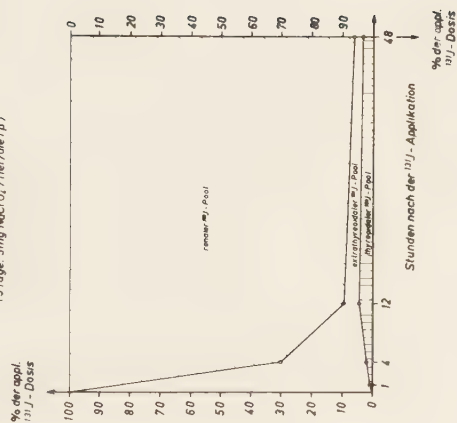
(Mittelwerte von je 5 Tieren)

a) unter Normalbedingungen



a

b) nach Perchloratvorbehandlung
13 Tage: 5mg NaClO_4 / Tier / die / p



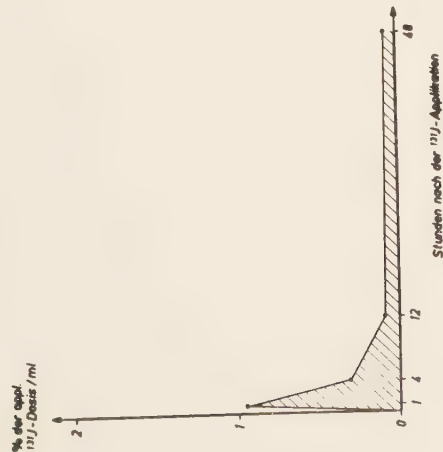
b

Abb. 5

Gesamt- ^{131}J -Aktivität im Rattenserum

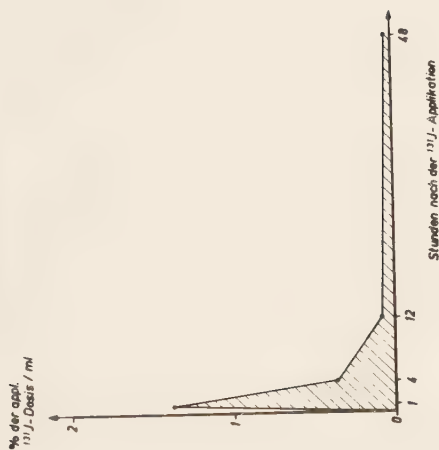
(Mittelwerte von je 5 Tieren)

a) unter Normalbedingungen



a

b) nach Perchloratvorbehandlung
(3 Tage 3mg NaClO_4 / Tier/die i.p.)



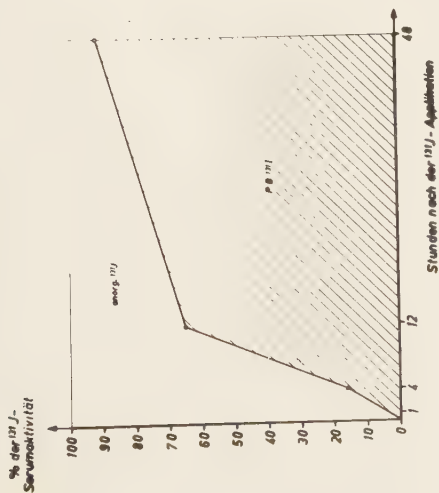
b

Abb. 6

Verteilung der ^{131}J -Aktivität im Rattenserum

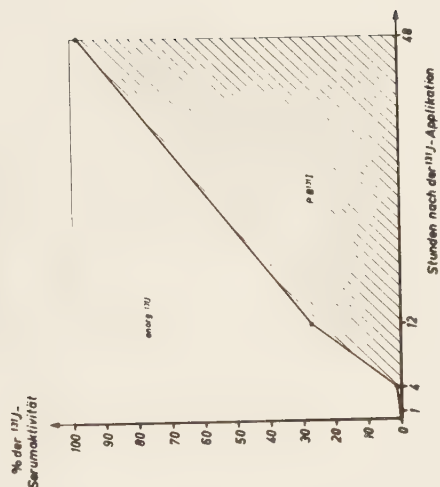
(Mittelwerte von je 5 Tieren)

a) unter Normalbedingungen



a

b) nach Perchloratverbehandlung
(3 Tage: 5mg NaClO_4 / Tier/die i.p.)



b

Abb. 7

Eine entscheidende Voraussetzung für die Betrachtung des funktionellen Radiojodstoffwechselgeschehens bildet die Annahme, daß die Schilddrüse während der 48 stündigen Beobachtungszeit die gleiche Radiojodmenge in anorganischer Form aufnimmt, die sie in organischer Form wieder abgibt, daß also ein "steady state" herrscht (FISH, CARLIN & HICKEY 1957; NADLER & LEBLOND 1958).

Das augenfälligste Merkmal der im vorangehenden Kapitel beschriebenen Ergebnisse ist die gegenüber den Normaltieren überaus stark reduzierte J^{131} -Aufnahme in die Schilddrüse der unter Perchlorateinfluß stehenden Tiere, die sich sowohl 1, 4, 12 als auch 48 Stunden nach der Radiojodgabe nachweisen läßt (Abb.2). Dabei tritt die Wirkung der Perchloratanionen sehr rasch auf. Bereits eine halbe Stunde nach der intraperitonealen Applikation von 5 mg $NaClO_4$ pro Ratte kann mit Hilfe fortlaufender in vivo-Messungen eine erhebliche Beeinträchtigung des Konzentrierungsvorganges bei allen Versuchstieren beobachtet werden (Abb.4).

Wie aus Vorversuchen mit Perchloratdosen von 1 mg bis 20 mg pro Tier hervorgeht, ist es möglich, die Jodansammlung in der Thyreoidea nahezu völlig zu verhindern. Und zwar zeigt sich der Grad der Jodidabweisung in einem sehr großen Bereich annähernd proportional der Größe der verabreichten Perchloratdosis, nähert sich bei einer hohen Perchloratmenge (15 - 20 mg/die/Tier) jedoch zunehmend einem Wert von konstanter Größe, so daß es

in Übereinstimmung mit PITT-RIVERS als wahrscheinlich gelten darf, daß zwar der aktive Jodkonzentrierungsmechanismus vermittels Perchlorat völlig zum Erliegen gebracht werden kann, daß die passive Joddiffusion aus der Blutbahn in die Schilddrüse aber nicht beeinträchtigt wird.

Zu ähnlichen Ergebnissen führten die Untersuchungen von MALMI & Mitarb. Nach den Angaben dieser Forschergruppe wird eine nahezu vollständige Blockade der thyreoidalen Jodspeicherung bei 100 mg NaClO_4 pro Tag und Ratte erreicht. Eine Erhöhung dieser Dosis auf 200 - 300 mg ließ keine Steigerung des Wirkungsgrades mehr erkennen.

Der Beschreibung der intrathyreoidalen Jodstoffwechselvorgänge nach Perchloratmedikation, sollen hier kurz die heute herrschende Vorstellung der Schilddrüsenhormonbiosynthese, sowie die unter Normalbedingungen erhobenen Befunde vorangestellt sein:

Man nimmt an, daß das in der Thyreoidea auf das 25 - 500 fache des Serumjodspiegels (VANDERLAAN & VANDERLAAN 1947; VANDERLAAN & GREER 1950) gespeicherte Jodid durch ein mitochondriales Oxydasesystem (TAUROG & Mitarb. 1955) zu elementarem Jod oxydiert wird (Jodination) und daß dieses sofort mit den in den Thyreocyten vorgebildeten Tyrosinmolekülen in Reaktion tritt (Jodisation). Durch Anlagerung eines Jodatoms soll Monojodtyrosin, durch die Anlagerung eines zweiten Jodatoms Dijodtyrosin entstehen. Für die Synthese der stoffwechselwirksamen Thyroninfraktionen (Thyroxin, Trijodthyronin) postulieren ROCHE & MICHEL (1952), in Anlehnung an die bereits 1926 von HARRINGTON für die Entstehung des Thyroxins vertretene Hypothese, eine enzymatische Kondensation von 2 Molekülen Dijodtyrosin bzw. von einem Molekül Monojodtyrosin und einem Molekül Dijodtyrosin unter

Beteiligung des Fermentes DPN.

Eine entsprechend dieser Darstellung verlaufende Hormonbiosynthese würde gut mit den eigenen, an unbehandelten Kontrolltieren gemachten Beobachtungen übereinstimmen. Dafür spricht vor allem der relativ hohe Anteil der anorganischen Jod- und Tyrosinfraktionen am thyreoidalen Radiojodgehalt während den ersten Stunden nach der J^{131} -Gabe, die mit fortschreitender Versuchsdauer allmähliche Abnahme der Hormonvorstufen und das synchron dieser Abnahme zu beobachtende Ansteigen der Thyroxin- bzw. Trijodthyroninfraktion. Die radiojodmarkierten Tyrosine verhalten sich zu den markierten Hormonendstufen nach 1, 4, 12 und 48 Stunden wie 20:1, 12:1, 5:1 und 3:1, während sich das Verhältnis von Monojodtyrosin und Dijodtyrosin ($Ts_1 : Ts_2$ etwa wie 1 : 2) über die gesamte Versuchszeit praktisch kaum ändert.

Es ist deshalb zu erwarten, daß bei Einwirkung des Perchlorations auf die Hormonsynthese Verschiebungen des Verhältnisses der radiojodmarkierten Verbindungen in der Schilddrüse auftreten, wie es für Thioharnstoffderivate beschrieben wurde (FRAZER & Mitarb. 1955; SLINGERLAND & Mitarb. 1959; KEIDERLING, EMRICH & KILIAN 1963).

Im Gegensatz zu der über die gesamte Beobachtungsdauer hochsignifikant herabgesetzten J^{131} -Aufnahme, lassen beide Tierkollektive weitgehend eine statistisch gesicherte Übereinstimmung der relativen Anteile der einzelnen radiojodmarkierten Schilddrüsensubstanzen am thyreoidalen Radiojodgehalt erkennen (Tab.I, Abb.3).

Sowohl nach 4 als auch nach 12 Stunden liegen in der perchloratgeblockten Schilddrüse die anorganische J^{131} -Fraktion, das Monojodtyrosin, Dijodtyrosin, Trijodthyronin und Thyroxin in genau der gleichen relativen Größenordnung vor wie bei den

unbehandelten Normaltieren. Lediglich die 1- bzw. 48-Stundenwerte zeigen gewisse Unterschiede. So werden 1 Stunde nach Versuchsbeginn die Tyrosinfraktionen der Perchlorat-Tiere schwach signifikant bis signifikant vermindert angetroffen, während umgekehrt die Thyronine schwach signifikant bis signifikant gegenüber der Norm erhöht sind.

Dieser Abweichung dürfte jedoch weniger eine direkte Einwirkung der Fremdanionen auf die spezifischen Enzymreaktionen der Thyreoidea zugrunde liegen, als vielmehr eine durch die vorangegangene akute Jodverarmung hervorgerufene, beschleunigte Hormonbiosynthese. Ja, man kann die Tatsache, daß die Thyroninfraktionen der unter Perchlorateinfluß stehenden Schilddrüse eine relative Steigerung gegenüber den Normalwerten aufweisen, als Zeichen für den ungestörten Ablauf der intrathyreoidalen Jodstoffwechselvorgänge ansprechen.

Demgegenüber liegt es nahe, die am Beobachtungs-ende festzustellende relative Verminderung der anorganischen Jod- bzw. der Monojodtyrosinfraktion auf eine spezifische Perchloratwirkung zurückzuführen. Denn während bei den Normaltieren nach 48 Stunden die anorganische Jodfraktion noch einmal ansteigt, was sehr wahrscheinlich durch das beim Abbau der Jodhormone in der Körperperipherie freigewordene und erneut in die Thyreoidea zurückströmende Jod bedingt ist (FELDMANN 1960), lassen die Schilddrüsen der mit NaClO_4 vorbehandelten Tiere einen entsprechenden Anstieg vermissen. Das anorganische J^{131} , insbesondere aber das markierte Monojodtyrosin fällt dadurch verfrüht auf einen niedrigen Wert ab, während die Hormonendstufen relativ erhöht erscheinen.

Berücksichtigt man die eben beschriebenen Befunde, sowie die Tatsache, daß sich besonders am Anfang

und am Ende der 2 tägigen Beobachtungszeit die thyreoidale Jodidaufnahme mit der Hormonjodabgabe noch nicht, bzw. nicht mehr im Gleichgewicht befindet, daß also zu diesen Zeitpunkten die für die Betrachtung des funktionellen Radiojodstoffwechselgeschehens erforderliche Voraussetzung des "steady state" nicht eingehalten wird, so dürfte die durchweg statistisch belegte Übereinstimmung sämtlicher radiojodmarkierter Schilddrüsenfraktionen während 4 und 12 Stunden den Schluß zulassen:

Das unter dem Einfluß von Perchlorat in die Schilddrüse aufgenommene Jod wird völlig ungestört in organische Verbindungen eingebaut, d.h. die zu den jodierten Tyrosinen und Thyroninen führenden Reaktionen liegen außerhalb des Einflußbereiches der ClO_4 -Ionen (STANBURY & Mitarb. 1952; WYNGAARDEN & Mitarb. 1952/53; MORGANS & Mitarb. 1954; FRAZER & Mitarb. 1955; PITT-RIVERS 1958; KRÜSKEMPER & Mitarb. 1954/1960).

Auf eine elektiv den Jodkonzentrierungsmechanismus hemmende Perchloratwirkung weisen auch die in der Körperperipherie erhobenen Befunde hin.

Nach KEATING, RIGGS u.a. verläuft die renale Jodelimination nach den für alle ausscheidungspflichtigen Substanzen geltenden Gesetzen, so daß die Nieren in Abhängigkeit von der Blutjodidkonzentration pro Zeiteinheit ein bestimmtes Plasmavolumen von Jodid "klären". Da aber im Gegensatz zu den übrigen harnpflichtigen Stoffen die Jodidionen nicht nur ausgeschieden, sondern ebenso von der Schilddrüse dem Blut entnommen werden, entspricht die im Urin gefundene J^{131} -Menge nicht der realen Nieren-Clearance. Diese ist vielmehr um die bis zum Zeitpunkt der Urinmessung in der Thyreoidea gespeicherte Radiojodmenge höher anzusetzen.

Das würde allerdings bedeuten, daß die während Perchloratmedikation jeweils bis zu einem bestimmten Zeitpunkt im Urin ausgeschiedene Jodidmenge zumindest um das vervielfacht des Perchlorates von der Schilddrüse abgehaltene anorganische Jod größer sein müßte. Neben der Schilddrüse vermögen nämlich auch die Leber, die Magenschleimhaut, sowie Speichel- und Brustdrüsen Jod gegen ein Konzentrationsgefälle aufzunehmen, und auch auf diese Vorgänge wirkt Perchlorat hemmend, wie HALMI & STUELKE 1956 nachweisen konnten.

Unsere Untersuchungen über die Jodverteilung in Leber, Lunge, Milz, Herz und Gehirn (Tab.VII) ergeben jedoch, daß im Vergleich zu der überragenden Speicherungsfunktion der Schilddrüse und der starken Elimination durch die Nieren alle übrigen untersuchten Organe als Aufnahme- bzw. Ausscheidungsorte keine bedeutsame Rolle spielen und praktisch vernachlässigt werden können.

Betrachtet man unter diesem Aspekt die in Tabelle V und VI angeführten Ergebnisse, so läßt sich eine direkte Abhängigkeit zwischen renaler J^{131} -Elimination und thyreoidaler J^{131} -Speicherung erkennen. Die Summe der in Urin und Schilddrüse zu den üblichen Kontrollzeiten gemessenen Radioaktivität unbehandelter Normaltiere stimmt auffallend gut mit der an Perchlorat-Tieren ermittelten Summe überein.

Hatten die mit $NaClO_4$ vorbehandelten Tiere eine bestimmte J^{131} -Menge weniger in die Schilddrüse aufgenommen, so zeigte sich das im Urin gemessene Radiojod genau um die gleiche Menge gegenüber der Norm erhöht (Abb.5).

Auf dieser fein einregulierten Wechselwirkung dürfte im wesentlichen die auffallende Beobachtung beruhen, daß trotz der immens herabgesetzten thyreoidalen Jodaufnahme der unter Perchlorat-

medikation stehenden Tiere über die ganze Beobachtungszeit hinweg, die pro ml Serum gemessene Gesamt-J¹³¹-Aktivität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Tierkollektiven aufweist (Tab.VII, Abb.6). Allerdings läßt der hohe prozentuale Anteil des organisch gebundenen Radiojods (PBJ¹³¹) vor allem am Beobachtungsende die Annahme berechtigt erscheinen, daß mit fortschreitender Versuchsdauer ein anderer Faktor bestimmend für die Indifferenz der PBJ¹³¹-Werte bei annähernd gleicher Gesamt-J¹³¹-Aktivität der beiden Sera sein muß. Vergleicht man daraufhin die in Tabelle VI aufgeführten Ergebnisse, so ergibt sich folgendes:

Wie bei der stark eingeschränkten thyreoidalen Jodaufnahme nicht anders zu erwarten, wird nach 1, 4, 12 und 48 Stunden die Menge des Eiweiß-J¹³¹ (PBJ¹³¹) im Serum der mit NaClO₄ vorbehandelten Tiere hochsignifikant vermindert vorgefunden. Eine Stunde nach Versuchsbeginn zeigen die Normaltiere eine Konversionsrate (PBJ¹³¹) von 3,15 %, die Perchlorattiere dagegen eine solche von 0,58 %. Nach 4 Stunden lautet das Verhältnis 15,52 % zu 1,22 %, nach 12 Stunden 64,58 % zu 27,32 %. Stellt man nun jedoch in Rechnung, daß die Konversionsrate 0,58 % bei einer 10-12 mal geringeren thyreoidalen Radiojodaufnahme zustande kamen, so ließe sich für die unter Perchloratwirkung stehenden Tiere eine, im Vergleich zu den Normaltieren, etwa doppelte thyreoidale Radiojodumsatzgeschwindigkeit errechnen. Interessanterweise stimmt nach einer Stunde der Quotient, gebildet aus der im Serum gemessenen Normaltierkonversionsrate (3,15 %) und der Konversionsrate von Perchlorattieren (0,58 %), annähernd genau mit dem Quotienten der in den jeweiligen Schilddrüsenhydrolysaten angetroffenen Thyroninmengen überein (0,25 : 0,05 = 5).

Daraus könnte man den Schluß ziehen, daß das unter Perchloratmedikation im Blutserum relativ erhöht vorliegende eiweißgebundene Jod einem beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatz entspricht, daß also die hochgradig jodarme Schilddrüse das Defizit an stoffwechselwirksamen Thyroninfraktionen durch einen forcierten Synthesablauf zu kompensieren versucht. Zu einer derartigen Umsatzsteigerung dürfte die glandula thyreoidea aber wiederum nur dann befähigt sein, wenn die am Jodstoffwechsel beteiligten Enzymreaktionen in ihrer Funktion nicht gestört sind.

Aus dem bisher Gesagten läßt sich auch unschwer eine Antwort auf die im Rahmen des Strahlenschutzes wichtige Frage ableiten, inwieweit es vermittels Perchlorat möglich ist, die Schilddrüse zu einer beschleunigten Abgabe des bei Strahlenunfällen incorporierten radioaktiven Jodes zu veranlassen. Da sich die Wirkung der Perchloratanionen mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließlich auf eine Hemmung des Jodkonzentrierungsmechanismus beschränkt, besitzt Perchlorat primär lediglich einen Einfluß auf die weitere Aufnahme von Jodidanionen in die Schilddrüse, nicht aber auf das bereits in organischer Bindung vorliegende Jod. Erst sekundär kann sich über die zunehmende Jodverarmung und die daraus resultierende Jodumsatzbeschleunigung eine gegenüber der Norm relativ erhöhte thyreoidale Hormonjodabgabe einstellen (DESAGA 1959). Entsprechend ergibt die graphische Darstellung des Einflusses von Perchlorat auf den thyreoidalen J^{131} -Gehalt zu verschiedenen Zeiten nach der Radiojodgabe keinen Hinweis auf eine spontane Abgabe von Hormonjod. Der für die thyreoidale Jodaufnahme und Abgabe charakteristische exponentielle Kurvenverlauf erscheint zwar abgeflacht, aber nicht atypisch verändert (Abb.4).

Obwohl wir in Übereinstimmung mit den Beobachtun-

gen anderer Autoren feststellen konnten, daß sich die Perchloratwirkung lediglich auf die erste Phase des thyreoidalen Jodstoffwechsels, den Jodkonzentrierungsmechanismus, erstreckt, ist bis heute unbekannt geblieben, worauf der hemmende Effekt der ClO_4 -Ionen letztlich beruht.

Eine naheliegende Erklärung wäre diese, daß dem Perchlorat eine bestimmte Affinität zu den an die Thyreocytenmembran zu lokalisierenden Jodidacceptoren zukommt, daß die Fremdanionen mit den Jodidionen in eine Art Konkurrenzreaktion um die Acceptorenstellen treten und diese dem Massenwirkungsgesetz entsprechend partiell verdrängen (WYNGAARDEN & Mitarb. 1953). Für einen derartigen Wirkungsmechanismus spricht vor allem die direkte Proportionalität zwischen Perchloratdosis und Jodidabweisung, sowie die Beobachtung von KRÜS-KEMPER & Mitarb. (1960), daß jeder Perchloratblock durch Applikation einer entsprechend hohen Jodiddosis durchbrochen werden kann.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Mit Hilfe der Radiojodtechnik und der Papierchromatographie wird versucht, den Einfluß von Perchlorat auf den Jodstoffwechsel der Rattenschilddrüse zu analysieren. Den an unbehandelten Kontrolltieren ermittelten Normalbefunden werden die nach Perchlorat-Applikation erhobenen Werte vergleichend gegenübergestellt. Dabei ergibt sich, daß das Perchlorat den Einbau von Jodid in die Schilddrüsenhormone zu blockieren vermag, daß die Wirkungsweise sich lediglich auf die erste Stufe der Hormonbiosynthese, d.h. die Jodaufnahme in die Schilddrüse erstreckt und daß das bereits in die Schilddrüse aufgenommene Jod ungestört durch die applizierten Perchlorationen in die Hormonvorstufen eingebaut wird. Dabei hat es den Anschein, daß die Perchloratanionen an den Jodrezeptorstellen der Schilddrüse entsprechend dem Massenwirkungsgesetz verdrängend auf die Jodidanionen einwirken. Diese Reaktion findet ihren statistisch gesicherten Ausdruck gegenüber den in physiologischem Bereich erhobenen Ergebnissen in einer stark herabgesetzten Radiojodspeicherung der mit Perchlorat vorbehandelten Tiere und der unveränderten prozentualen Verteilung der radiojodmarkierten Hormonvor- und -endstufen in der Schilddrüse bei beiden Tierkollektiven.

L i t e r a t u r

- A S T W O O D , E.B., J.SULLIVAN, A.BISSEL & R.TYSLOWITZ:
The chemical nature of compounds which inhibit the function of the
thyreoid gland.
J.Pharmacol. 78, 79 (1943)
- A S T W O O D , E.B., J.SULLIVAN, A.BISSEL & R.TYSLOWITZ:
Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of
the thyreoid gland of the rat.
Endocrinology 32, 210 (1943)
- A S T W O O D , E.P., A.BISSEL:
Effekt of thiouracil on the iodine content of the thyreoid gland.
Endocrinology 34, 282 (1944)
- E A R K E R , M.H.:
The thiocyanates in the treatment of hypertension.
J.Amer.med.Ass. 106, 762 (1936)
- E F N U A , R.S., B.M.DOBYNS:
Jodinated compounds in the serum. Disappearance of radioaktive iodine
from the thyroid and clinical response in patients treated with
radioactive iodine.
J.Clin.Endocr. 15, 118 (1955)
- B É R A U D , T.:
Répartition d'iode plasmatique en physiopathologie thyroïdienne.
Schweiz.med.Wschr. 90, 1340 (1960)
- E R A A S C H , J.W., E.V.FLOCK & A.ALBERT:
A quantitative method for the separation of the iodinated aminoacides
of thyroid tissue.
Endocrinology 55, 768 (1954)
- C H E S N E Y , A.M., T.A.CLAWSON & B.WEBSTER:
Endemic goiter in rabbits, incidence and characteristics.
Bull.Johns.Hosp. 43, 261 (1928)
- C H O N É , B., H.DESAGA, H.TELLER:
Über die Behandlung der Hyperthyreose mit Perchlorat unter Kontrolle
des Radiojodtestes.
Münch.med.Wschr. 36, 1326 (1958)
- D E S A G A , H.:
Zur Perchloratwirkung auf die Rückresorption von freiem Hormonjod
durch die Schilddrüse.
Strahlentherapie 109, 106 (1959)
- E G E R , W., H.KLEINSORG & H.L.KRÜSKEMPER:
Der Einfluß von Kaliumperchlorat auf die Morphologie der Schilddrüse
und anderer endokriner Organe.
Z.ges.exp.Med. 125, 552 (1955)

- F E L D M A N N , J.D.:
Peripheral Metabolism of Thyroxine and Triiodothyronine in Iodine Deficient Rat.
Proc.Soc.exp.Biol. 103, 860 (1960)
- F R A N K L I N , A.L. & J.L.CHAIKOFF:
The Effect of sulfonamides and the conversion in vitro of inorganic iodide to thyroxine and diiodothyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator.
J.biol.Chem. 152, 295 (1944)
- F R A N K L I N , A.L., S.P.LEFNER & J.L.CHAIKOFF:
Effect of thiouracil on the formation of thyroxine and diiodothyrosine by thyroid gland of the rat with radioactive iodine as indicator.
Endocrinology 34, 265 (1944)
- F R A Z E R , T.R., M.G.W.HANNO, W.R.PITNEY.
The mode of action of antithyroid drugs: Further observations on in vitro inhibition of oxidative protein iodination.
Brit.J.Pharmacol. 10, 1 (1955)
- G R A B , W. & K.OBERDISSE:
Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen.
Thieme, Stuttgart (1959)
- G R O S S , J., C.P.LEBLOND, A.E.FRANKLIN & H.J.QUASTEL:
Presence of iodinated amino- acids in unhydrolyzed thyroid and plasma.
Science 111, 605 (1950)
- G R O S S , J. & C.P.LEBLOND:
The presence of free iodinated compounds in the thyroid and their passage into the circulation.
Endocrinology 48, 714 (1951)
- G R O S S , J. & R.PITT-RIVERS:
3,5,3'-L-Triiodothyronine. J. Isolation from the thyroid gland and synthesis.
Biochem.J. 53, 645 (1953)
- H A I S , J.M.:
Papierchromatographie halogener Aminosäuren.
In: HAIS J.M. & K.MACEK: "Handbuch der Papierchromatographie"
Fischer, Jena 1, 463 (1958)
- H A L M I , N.S., R.G.STUELKE, M.D.SCHNELL:
Radioiodide in the thyroid and in other organs of rats treated with large doses of perchlorate.
Endocrinology 58, 634 (1956)
- H A L M I , N.S. & R.G.STUELKE:
Radioiodine not dischargeable with perchlorate in the thyroids of propylthiouracil treated rats.
Endocrinology 59, 134 (1956)
- H A L M I , N.S., D.K.GRANNER, G.MÜLLER, B.H.PETERS & B.D.SMITH:
Effekt of Thiocyanate, stable iodide and perchlorate on the kinetics of radioiodide transport between thyroid gland and blood of rats.
Endocrinology 67, 332 (1960)

- H A R I N G T O N , C.R.:
Chemistry of thyroxine. Isolation of thyroxine from the thyroid gland.
Biochem.J. 20, 293 (1926)
- H A R I N G T O N , C.R. & G.BARGER:
Constitution and synthesis of thyroxine.
Biochem.J. 21, 169 (1927)
- H I L M A N N , G.:
Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone.
Thieme, Stuttgart (1961)
- K E A T I N G , F.R. & A.ALBERT:
The metabolism of iodine in man as disclosed with the use of radio-iodine.
Recent Progr.Hormone Res. 4, 429 (1949)
- K E I D E R L I N G , W., & D.EMRICH:
Ein Beitrag zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktionsstörungen mit Radiojod (^{131}J)
Klin.Wschr. 38, 535 (1960)
- K E N N E L Y , T.H.:
Thyroid iodine metabolism in the hypophysectomized rat.
Proc.Univ.Otago Med.School 36, 35 (1958)
- K L I M E K , M., V.HRSTKA & A.BUCKO:
Über die diätetische Beeinflussung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse, verfolgt mit Hilfe des 24-Stunden-Testes mit Hilfe von ^{131}J .
Endocrinology 34, 273 (1957)
- K R Ü S K E M P E R , H.L., & H.KLEINSORG:
Zur antithyreoidalen Wirkung von KClO_4 .
Arch.exper.Path.Pharmak. 223, 469 (1954)
- K R Ü S K E M P E R , H.L., & H.FELICH:
Der Einfluß von anorganischem Jod und von Röntgenkontrastmitteln auf die antithyreoidale Wirkung von Kaliumperchlorat.
Acta endocr. 32, 579 (1959)
- K R Ü S K E M P E R , H.L.:
Theoretische Grundlagen und klinische Ergebnisse zur Behandlung von Hyperthyreosen mit Perchlorat.
Arzneien.-Forsch. (Drug.Res.) 10, 13 (1960)
- K U M M E R , P.:
Zur Behandlung hyperthyreotischer Krankheitsbilder.
Dtsch.med.Wschr. 84, 2199 (1959)
- I A H R , T.N., & D.L.TABERN:
The use of "Ioresin Columns" for the determination of PBJ^{131} conversion ratios.
Hausschrift der Abbott-Radio-Pharmaceuticals, North Chicago, USA (1958)
- M O R G A N S , M.E. & W.R.TROTTER:
Treatment of thyrotoxicosis with potassium perchlorate.
Lancet 266, 749 (1954)

- OYAMA, T.:
Effekte of anesthesia on thyroid function of rats.
Anesthesiology 18, 719 (1957)
- PITTS-RIVERS, R.:
Mode of action of antithyroid compounds
Physiol.Rev. 30, 194 (1950)
- PITTS-RIVERS, R., V.A.GALTON & N.S.HALMI:
Nature of radioiodine not dischargeable with perchlorate in the
thyroid glands of thiouracil treated rats.
Endocrinology 63, 699 (1958)
- PIGGS, D.S.:
Quantitative aspects of iodine metabolism in man.
Pharmacol.Rev. 4, 284 (1952)
- POCHE, J., M.JUSTISZ, S.LISSITUKY & R.MICHEL:
Chromatographie quantitative des acides aminés iodés radioactifs de
la thyroglobuline marquée.
Biochem.biophysica acta 7, 257 (1951)
- POCHE, J., R.MICHEL, O.MICHEL & S.LISSITZKY:
Sur la déshalogénéation enzymatique de iodotyrosine par le corps
thyroïde et sur son rôle physiologique.
Biochim.biophysica acta 2, 161 (1952)
- POCHE, J., R.MICHEL & J.NUNEZ:
Nouvelles recherches sur la présence de la 3,3'-diiodothyronine et de
la 3,3',5'-triiodothyronine dans la thyroglobuline.
Compt.rend.Soc.biol. 151, 1699 (1957)
- SCHWIEGK, H., & FÜRBA:
Künstliche radioaktive Isotope.
Springer, Bd.II, 576 (1961)
- SLINGERLAND, D.W., D.E.GRAHAM, R.K.JOSEPHS, F.MULREY,
A.T.TRAKAS & E.YAMAZAKI:
The effect of proylthiouracil on the conversion of monoiodotyrosine
to diiodotyrosine.
Endocrinology 65, 178 (1959)
- SLANBURY, J.B. & J.B.WYNGAARDEN:
Effect of perchlorate on the human thyroid gland.
Metabolism 1, 533 (1952)
- STANLEY, M.M., & E.B.ASTWOOD:
Determination of the relative activities of antithyroid compounds in
man using radioactive iodine.
Endocrinology 41, 66 (1947)
- TAROG, A., W.TONG & J.L.CHAIKOFF:
Fractionation of thyroid iodine by means of filter paper partition
chromatography.
Nature 164, 181 (1949 a)
- TAROG, A., J.L.CHAIKOFF & W.TONG:
On the occurrence of monoiodotyrosine on the thyroid gland.
J.Biol.Chem. 178, 997 (1949 b)

- A U B O G , A., G.D.FOTTER & J.L.CHALKOFF:
Conversion of inorganic ^{131}J to organic ^{131}J by cell - Free preparations of thyroid tissue.
J.Biol.Chem. 213, 119 (1955)
- V A N D E R L A A N , J.E. & W.P.VANDERLAAN:
The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate
Endocrinology 40, 403 (1947)
- V A N D E R L A A N , W.P. & M.A.GREER:
Some effects of the hypophysis on iodine metabolism by the thyroid of the rat.
Endocrinology 47, 36 (1950)
- W I L A N S K Y , D.L., L.G.S.NEWSHAM & M.M.HOFFMANN:
The influence of senescence on thyroid function:
Functional changes evaluated with ^{131}J .
Endocrinology 61, 327 (1957)
- W Y N G A A R D E N , J.B., B.M.WRIGHT & F.WAYS
The effect of certain anions upon the accumulation and retention of iodide by the thyroid gland.
Endocrinology 50, 537 (1952)
- W Y N G A A R D E N , J.B., J.B.STANBURY & B.RAPP:
The effect of iodide, perchlorate, thiocyanate and nitrate administration upon the iodide concentrating mechanism of the rat thyroid.
Endocrinology 52, 568 (1953)

A n h a n g

Tab. IX - XVI

Einzelwerte der verglichenen Normal- und der mit $3 \times 5 \text{ mg NaClO}_4$ vorbehandelten Tiere mit Mittelwerten und der 3-fachen mittleren Standardabweichung (statistische Berechnung s. Methodik).

Tab.IX - 1 Stunde nach der J¹³¹-Applikation / in Relativ-% der Gesamtkaktivität

Tier	Thyreoidale J ¹³¹ -Aufnahme %		anorg. Jod %		Monojodtyrosin (T ₈₁) %		Dijodtyrosin (T ₈₂) %		Trijodthyronin (T ₈₃) %		Thyroxin (T ₈₄) %		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	3,03	0,50	12,80	30,30	20,95	26,74	61,18	39,74	-,-	-,-	1,61	3,22	4,36	-,-
2	3,61	0,51	18,32	15,14	32,74	21,49	45,48	45,56	-,-	-,-	3,84	4,94	-,-	12,86
3	4,61	0,79	16,82	17,40	28,00	21,16	51,41	37,65	-,-	3,04	3,73	7,39	-,-	13,34
4	3,44	0,67	14,76	14,11	31,43	23,58	49,87	37,77	-,-	2,96	3,92	7,56	-,-	13,99
5	3,34	0,63	15,84	20,55	40,61	17,46	40,59	37,48	-,-	-,-	2,98	8,59	-,-	15,92
6	4,22	0,46	16,82	15,96	31,87	23,46	47,44	36,06	-,-	4,08	3,19	9,65	-,-	10,79
7	4,57		30,80		31,38		35,92		-,-		3,73		-,-	
8	4,40		13,76		27,18		54,48		-,-		4,55		-,-	
9	3,75		12,74		29,70		54,39		-,-		3,14		-,-	
10	4,86		14,07		30,78		51,08		-,-		4,05		-,-	
11	4,44		10,99		38,70		47,41		-,-		2,88		-,-	
12	5,51		12,87		42,59		42,32		-,-		2,22		-,-	
13	6,09		12,14		32,39		53,11		-,-		2,24		-,-	
14	8,22		13,62		19,20		50,20		3,21		5,89		7,86	
15	11,33		5,27		17,45		50,77		2,47		7,29		16,73	
NW	5,02	0,59	14,77	18,91	30,33	22,31	49,04	39,04	0,37	1,68	3,68	6,89	1,93	11,15
	$t = 4,92$ $p < 0,001+++$		$t = 1,54$ $p > 0,05$		$t = 2,58$ $p > 0,01 +$		$t = 3,67$ $p < 0,01 ++$		$t = 2,52$ $p > 0,01 +$		$t = 3,80$ $p < 0,01 ++$		$t = 4,81$ $p < 0,001+++$	

Tab. X - 1 Stunde nach der J¹³¹-Applikation / in Absolut-% der Gesamtaktivität

Tier	Thyreoidale J ¹³¹ -Aufnahme %		anorg. Jod (J) %		Monojodtyrosin (T ₁) %		Dijodtyrosin (T ₂) %		Trijodthyronin (T ₃) %		Thyroxin (T ₄) %		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	3,03	0,50	0,388	0,152	0,635	0,134	1,854	0,198	-,-	-,-	0,049	0,016	0,132	-,-
2	3,61	0,51	0,661	0,077	1,182	0,110	1,642	0,233	-,-	-,-	0,139	0,025	-,-	0,065
3	4,61	0,79	0,775	0,137	1,291	0,167	2,370	0,298	-,-	0,024	0,172	0,058	-,-	0,106
4	3,44	0,67	0,508	0,095	1,081	0,158	1,716	0,254	-,-	0,019	0,135	0,050	-,-	0,094
5	3,34	0,63	0,529	0,129	1,356	0,110	1,356	0,237	-,-	-,-	0,099	0,054	-,-	0,100
6	4,22	0,46	0,710	0,073	1,346	0,108	2,002	0,166	-,-	0,019	0,135	0,044	-,-	0,055
7	4,57		1,408		1,434		1,642		-,-		0,170		-,-	
8	4,40		0,605		1,196		2,397		-,-		0,200		-,-	
9	3,75		0,478		1,114		2,040		-,-		0,118		-,-	
10	4,86		0,684		1,496		2,482		-,-		0,197		-,-	
11	4,44		0,488		1,748		2,105		-,-		0,128		-,-	
12	5,51		0,710		2,346		2,331		-,-		0,122		-,-	
13	6,09		0,739		1,973		3,234		-,-		0,136		-,-	
14	8,22		1,120		1,589		4,128		0,264		0,484		0,646	
15	11,33		0,597		1,978		5,754		0,280		0,826		1,896	
MW	5,02	0,59	0,693	0,110	1,450	0,131	2,470	0,231	0,036	0,010	0,207	0,041	0,178	0,070
	$t = 4,92$ $p < 0,001+++$		$t = 5,35$ $p < 0,001+++$		$t = 7,43$ $p < 0,001+++$		$t = 4,74$ $p < 0,001+++$		$t = 0,63$ $p > 0,05$		$t = 1,97$ $p > 0,05$		$t = 0,55$ $p > 0,05$	

Tab. XI - 4 Stunden nach der J^{131} -Applikation / in Relativ-% der Gesamtaktivität

Tiere	Thyreost. Aktivität %		anorg. Iod %		Monojodthyroxin %		Dijodthyroxin %		Trijodthyroxin %		Thyroxin %		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	13,94	1,19	12,42	2,87	14,11	13,34	62,51	67,95	-,-	2,21	4,51	4,66	6,05	2,96
2	13,41	1,12	4,11	1,02	21,62	21,63	64,22	51,24	1,41	3,00	5,40	7,86	4,26	-,-
3	13,78	0,89	1,15	9,36	14,35	23,67	43,12	43,66	2,54	2,45	5,97	4,26	7,90	-,-
4	9,38	2,45	9,91	13,29	24,78	17,24	61,92	64,81	-,-	2,56	3,76	5,10	-,-	-,-
5	8,71	2,14	9,25	12,50	20,32	22,34	33,32	55,89	1,72	3,05	6,79	6,17	-,-	-,-
6	16,23	2,02	21,19	11,61	23,91	31,11	51,20	50,90	0,91	2,26	2,95	5,12	-,-	-,-
7	9,84		23,22		24,09		60,21		-,-		2,51		-,-	
8	15,67		7,27		33,64		55,53		0,49		2,85		-,-	
9	9,91		0,88		36,42		50,23		0,59		5,83		-,-	
10	13,07		0,21		41,91		49,09		0,62		3,16		-,-	
11	11,02		7,91		30,61		47,59		0,91		6,98		-,-	
12	16,31		9,93		34,31		52,58		0,77		1,87		-,-	
13	17,67		0,90		40,10		51,68		1,58		5,64		-,-	
14	17,92		7,89		11,38		45,62		4,09		11,00		-,-	
15	12,85		11,98		16,20		52,93		6,47		12,34		-,-	
MW	13,35	1,63	9,60	11,43	26,52	21,88	55,48	49,07	1,47	2,58	5,43	5,52	1,21	0,49
	$t = 8,13$ $p < 0,001$		$t = 0,74$ $p > 0,05$		$t = 1,35$ $p > 0,05$		$t = 1,38$ $p > 0,05$		$t = 1,64$ $p > 0,05$		$t = 0,072$ $p > 0,05$		$t = 0,73$ $p > 0,05$	

Tab.XII - 4 Stunden nach der J¹³¹-Applikation / in Absolut-% der Gesamtaktivität

Tier	Thyreoidale J ¹³¹ -Aufnahme %		anorg. Jod (%)		Monojodthyrosin (T ₁) %		Dijodthyrosin (T ₂) %		Trijodthyronin (T ₃) %		Thyroxin (T ₄) %		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	13,94	1,19	1,731	0,106	1,967	0,159	8,714	0,819	-	0,026	0,629	0,055	0,843	0,035
2	10,40	1,12	0,427	0,181	2,144	0,244	6,679	0,574	0,147	0,033	0,562	0,088	0,443	-
3	10,78	0,89	0,663	0,081	1,547	0,183	6,804	0,567	0,234	0,021	0,644	0,038	0,852	-
4	9,38	2,45	0,928	0,252	2,324	0,422	5,808	1,088	-	0,063	0,352	0,125	-	-
5	8,70	2,14	0,805	0,269	2,551	0,478	4,639	1,196	0,150	0,065	0,591	0,132	-	-
6	16,23	2,02	3,439	0,234	3,878	0,608	8,309	1,029	0,148	0,046	0,478	0,103	-	-
7	9,84		2,285		2,371		4,939		-		0,247		-	
8	15,67		1,139		5,271		8,749		0,077		0,447		-	
9	9,91		0,682		3,609		4,978		0,058		0,578		-	
10	13,07		0,681		5,478		6,416		0,081		0,413		-	
11	11,65		0,922		4,265		5,544		0,106		0,813		-	
12	16,31		1,619		2,496		8,576		0,126		0,305		-	
13	17,67		0,170		7,086		9,132		0,279		0,997		-	
14	17,92		1,378		2,339		11,790		0,733		1,971		-	
15	18,50		2,268		3,365		9,975		1,219		2,326		-	
MW	13,35	1,63	1,275	0,187	3,546	0,349	7,403	0,960	0,226	0,042	0,756	0,090	0,142	0,005
	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p > 0,05		p > 0,01		p > 0,05	
	8,03		3,04		4,62		7,34		1,43		2,68		1,19	

Tab. XIII - 12 Stunden nach der J¹³¹-Applikation / in Relativ-% der Gesamtkaktivität

Tier	Thyreoidale J ₃₁ -Aufnahme %		anorg. Jod (J) %		Monojodtyrosin (T ₃₁) %		Dijodtyrosin (T ₃₂) %		Trijodthyronin (T ₃)		Thyroxin (T ₄) %		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	20,70	4,46	7,75	13,48	26,19	23,96	52,86	45,72	1,58	4,88	11,19	12,08	0,39	4,88
2	25,60	2,96	7,45	7,48	28,38	24,53	53,82	56,30	0,99	2,93	9,43	8,74	0,09	-
3	23,40	2,63	4,95	7,77	24,72	21,19	53,22	49,63	4,08	4,51	12,34	10,98	0,67	-
4	35,50	4,49	6,16	6,79	23,98	26,02	53,90	51,20	2,27	4,67	13,03	11,31	0,70	-
5	15,03	3,23	16,61	7,79	19,73	25,01	56,98	45,40	2,06	4,64	10,49	17,17	3,14	-
6	16,37	4,19	3,38	11,52	20,50	24,35	60,48	39,58	2,34	6,10	11,14	13,41	2,17	5,03
7	28,89		9,67		31,81		50,68		1,63		12,19		-	-
8	25,68		12,81		30,12		45,40		1,76		9,52		-	-
9	29,69		6,99		24,89		49,61		2,28		16,94		-	-
10	19,62		8,73		30,12		52,25		1,34		7,56		-	-
11	27,10		10,12		26,43		50,95		2,18		11,57		-	-
12	22,43		8,59		24,84		51,31		2,32		12,99		-	-
13	18,24		8,55		27,62		49,02		1,71		13,09		-	-
14	20,45		8,64		26,69		50,39		2,80		11,58		-	-
15	24,56		6,55		34,69		43,30		1,81		13,08		-	-
16	28,61		9,19		38,03		36,33		2,78		13,64		-	-
17	38,29		9,18		24,37		49,20		1,06		16,19		-	-
18	31,47		10,59		18,35		52,92		6,72		11,40		-	-
19	24,18		5,94		21,4		46,61		2,75		13,20		-	-
20	20,27		11,59		21,16		46,81		5,48		14,93		-	-
21	24,51		8,55		19,73		56,01		3,09		12,59		-	-
22	32,1		7,81		16,40		49,20		6,40		18,40		-	-
23	43,70		8,73		25,60		49,80		4,80		13,80		-	-
24	32,2		8,73		25,60		59,80		4,80		11,80		-	-
25	33,54		18,13		17,00		47,55		6,75		8,67		-	-
26	14,75		18,48		15,70		49,49		3,41		11,91		-	-
27	22,30		12,71		15,35		52,60		5,61		11,69		-	-
28	15,06		21,83		21,83		49,47		5,62		14,28		-	-
29	24,90		8,20		22,76		40,90		7,50		19,43		-	-
30	15,70		4,76		26,77		54,87		3,16		10,53		-	-
MW	24,24	3,66	8,92	5,73	23,92	24,66	50,82	48,13	3,40	4,62	12,58	12,28	1,12	1,65
	6,82		0,182		0,304		1,16				0,249		1,185	
	0,000...		0,006		0,000		0,05		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tab.XV - 48 Stunden nach der J^{131} -Applikation / in Relativ-% der Gesamtaktivität

Tier	Thyreoidale J^{131} -Aufnahme %		anorg. Jod %		Moniodthyroxin (T_4) %		Lugodityroxin (T_3) %		Triiodthyronin (T_3) %		Thyroxin (T_4) %		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	21,64	3,28	12,88	12,11	29,46	9,35	42,27	48,48	1,82	5,62	13,49	16,01	-,-	8,52
2	18,39	2,74	11,09	8,71	28,23	11,00	43,21	54,11	1,92	5,15	15,53	21,02	-,-	-,-
3	17,51	2,78	33,85	10,29	24,53	10,04	27,08	46,63	3,48	8,09	10,84	24,95	-,-	-,-
4	19,64	3,45	12,23	10,67	22,65	10,93	44,39	50,89	2,29	7,02	18,70	20,50	-,-	-,-
5	16,95	3,79	15,20	8,40	28,38	9,29	40,61	39,80	2,42	6,16	13,42	31,49	-,-	4,86
6	22,10	0,88	26,04	7,17	23,54	7,28	37,07	47,21	1,67	7,05	6,68	26,44	-,-	4,85
7	16,81		8,97		17,09		55,08		3,89		14,36		0,30	
8	16,70		5,19		12,93		57,76		3,47		16,11		4,52	
9	22,11		7,20		10,30		54,78		5,90		13,77		7,74	
1	18,55		13,43		25,39		43,21		2,28		15,67		-,-	
11	17,19		11,95		30,51		44,42		0,97		12,48		-,-	
12	19,51		10,96		30,26		41,89		2,14		14,75		-,-	
13	20,75		3,20		20,70		35,31		2,42		7,04		-,-	
14	20,27		7,52		21,13		44,44		3,38		20,20		-,-	
15	22,00		10,95		22,25		44,78		2,17		19,89		-,-	
16	22,62		6,11		19,13		44,87		7,52		22,45		-,-	
17	24,03		11,52		19,35		39,15		5,51		24,64		-,-	
18	20,76		10,11		13,82		41,92		7,68		25,44		-,-	
19	26,18		11,10		17,50		44,40		1,50		15,30		10,20	
2	25,41		12,18		23,41		41,16		2,36		20,30		-,-	
MW	2,63	3,10	13,66	9,54	22,49	9,64	43,41	47,85	3,23	6,51	16,05	23,40	1,13	3,03
	$t = 14,58$ $p < 0,001+++$		$t = 1,33$ $p > 0,05$		$t = 5,12$ $p < 0,001+++$		$t = 1,48$ $p > 0,05$		$t = 3,93$ $p < 0,001+++$		$t = 3,06$ $p < 0,01++$		$t = 1,77$ $p > 0,05$	

Tab. XVI - 48 Stunden nach der J¹³¹-Applikation / in Absolut-% der Gesamtaktivität

Tier	thyreoidale J ¹³¹ -Aufnahme		anorg. Jod		Monojodthyrocin		Dijodthyrocin		Trijodthyronin		Thyroxin		x %	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	21,64	3,28	2,787	0,394	6,375	0,377	9,147	1,590	0,394	0,184	2,919	0,525	-,-	0,279
2	18,39	2,74	2,339	0,239	3,192	0,301	7,946	1,483	0,353	0,141	2,856	0,576	-,-	-,-
3	17,01	2,78	5,927	0,286	4,295	0,279	4,847	1,296	0,069	0,225	1,898	0,694	-,-	-,-
4	19,04	3,45	2,412	0,368	4,448	0,377	8,718	1,756	0,450	0,242	3,673	0,702	-,-	-,-
5	16,95	3,79	2,576	0,318	4,812	0,352	6,890	1,508	0,410	0,234	2,275	1,193	-,-	0,184
6	22,10	2,88	5,555	0,206	5,307	0,210	8,179	1,360	0,369	0,203	1,476	0,762	-,-	0,140
7	16,81		1,507		2,906		9,258		0,653		2,413		0,050	
8	16,70		0,866		2,159		9,645		0,579		2,690		0,754	
9	22,01		1,590		2,287		12,057		1,298		3,030		1,703	
10	18,50		2,491		4,710		8,015		0,423		2,910		-,-	
11	17,19		2,064		3,240		5,630		0,167		2,145		-,-	
12	19,50		2,130		3,904		5,173		0,418		2,878		-,-	
13	20,05		3,000		3,088		7,327		0,502		1,401		-,-	
14	20,20		2,409		4,000		9,896		0,752		4,498		-,-	
15	20,99		2,517		3,015		11,294		0,498		4,572		-,-	
16	22,02		3,382		4,300		10,150		1,701		5,008		-,-	
17	24,03		2,088		4,000		9,643		1,357		6,069		-,-	
18	20,00		3,000		2,209		8,000		1,594		5,281		-,-	
19	20,12		2,900		4,000		10,623		0,392		4,005		2,670	
20	20,40		3,000		3,900		10,473		0,600		5,166		-,-	
NW	20,00	3,15	2,795	0,300	4,000	0,304	8,930	1,498	0,648	0,204	3,264	0,742	0,258	0,100
	p < 0,001	14,68	p < 0,001	4,00	p < 0,001	8,47	p < 0,001	10,51	p > 0,01	2,32	p < 0,001	4,45	p > 0,05	0,057

Herrn Professor Dr.med. W. KEIDERLING danke
ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr.med. D. EMRICH , sowie Herrn Dr.med.
P.PFANNENSTIEL danke ich für viele wertvolle
Ratschläge.

Lebenslauf

Am 19. Juli 1937 wurde ich als Sohn des Herrn Otto Auer und seiner Ehefrau Berta, geb. Knapp, in Langensteinbach geboren. Die Reifeprüfung legte ich im Jahre 1957 an dem naturwissenschaftlichen Einstein-Gymnasium zu Ettlingen ab. Nach einem Semester an der Heidelberger Rubertus-Carolus-Universität wechselte ich an die Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg, wo ich im Sommer 1959 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Herbst 1962 absolvierte ich ebenfalls in Freiburg das medizinische Staatsexamen. Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1960 bis Dezember 1962 in der Isotopenabteilung der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg i.Br. angefertigt.

